

**DIE RETINO-TECTALE PROJEKTION
BEIM GOLDFISCH (CARASSIUS AURATUS)
EINE UNTERSUCHUNG ZUR
SPEZIFITÄT NEURALER VERBINDUNGEN**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Fakultät für Biologie
der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.

vorgelegt von
Claudia Stürmer
aus Essen - Werden

1978

**DIE RETINO-TECTALE PROJEKTION
BEIM GOLDFISCH (CARASSIUS AURATUS)
EINE UNTERSUCHUNG ZUR
SPEZIFITÄT NEURALER VERBINDUNGEN**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Fakultät für Biologie
der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg i. Br.



vorgelegt von
Claudia Stürmer
aus Essen - Werden

1978

Dekan:

Prof.Dr.P. Schopfer

Leiter der Arbeit: Prof.Dr.J.A. Campos-Ortége

Referent: Prof.Dr.J.A. Campos-Ortége

Koreferent:

Tag der Verkündung des Prüfungsergebnisses:



INHALTSANGABE

I	EINLEITUNG	1
1.1.	Einführung	1
1.2.	Eigener Ansatz im Rahmen der dargestellten Fragestellungen	7
	Das retino-tectale System des Goldfisches	9
II	MATERIAL UND METHODEN	12
2.1.	Versuchstiere und deren Haltung	12
2.2.	Chirurgische Eingriffe	12
2.2.1.	Injektion radioaktiven Materials	12
2.2.2.	Durchtrennen des Nervus opticus und Enukleation	13
2.2.3.	Retinaläsionen	14
2.3.	Histologie und Autoradiographie	16
2.3.1.	Paraffinhistologie	16
2.3.2.	Kunststharzhistologie	17
2.3.3.	Autoradiographie	18
2.3.4.	Färbungen	18
2.4.	Auswertung der Serienschchnittautoradiogramme	19
2.4.1.	Darstellung 1 des Tectums in einer Schablonenserie	19
2.4.2.	Darstellung 2: Schematische Aufsicht	20
2.5.	Die verschiedenen Versuchsserien durch Kombination bestimmter Operationen	21
2.5.1.	Abkürzungen	22
2.5.2.	Versuchsserien und ihre Fragestellung	22
	A) Normale Morphologie der optischen Axone im Tectum	22
	a) Verlauf und Verteilung der optischen Axone	22
	b) Identifikation und Verteilung optischer Terminale	22
	B) Regeneration des retino-tectalen Systems	23
	a) Zeitlicher Verlauf der Regeneration der retino-tectalen Verbindung	23
	b) Verteilung regenerierter optischer Axone und Identifikation regenerierter optischer Terminale	24
	C) Topologischer Aufbau des retino-tectalen Systems (Methodentest)	25

D)	Topologischer Aufbau des regenerierten retino-tectalen Systems	25
E)	Das retino-tectale Projektionssystem nach kombinierter Retinaläsion und Nervdurchtrennung	26
F)	Topologischer Aufbau des Projektionssystems einer Teilretina	27
a)	Serie L+L	
b)	Serie LL	
G)	Das retino-tectale Projektionssystem nach kombinierter einseitiger Augenenuklation und Nervdurchtrennung der anderen Seite	28
H)	Wachstum und regenerative Vorgänge der Retina	28
a)	normales Wachstum	28
b)	nach Retinaläsion	28
c)	nach Nervdurchtrennung	29
III	ERGEBNISSE	31
3.1.	Versuchsserie A: Normale Morphologie der optischen Axone im Tectum	31
3.1.1.	Der Verlauf der optischen Axone im Tectum	31
3.1.2.	Der Schichtenaufbau des Tectums	33
3.1.3.	Stratum opticum und Stratum fibrosum et griseum superficiale als wichtigste optische Terminationsareale	34
3.1.4.	Identifikation und Verteilung optischer Terminale	35
3.2.	Versuchsserie B: Die Regeneration des retino-tectalen Systems	36
3.2.1.	Zeitlicher Verlauf der Regeneration der retino-tectalen Verbindung	37
3.2.2.	Verteilung regenerierter optischer Axone und Identifikation regenerierter optischer Terminale	38
3.3.	Versuchsserie C: Topologischer Aufbau des retino-tectalen Projektionssystems (Methodentest)	40
3.4.	Versuchsserie D: Topologischer Aufbau des regenerierten retino-tectalen Projektionssystems	43
3.5.	Versuchsserie E: Das retino-tectale Projektionssystem nach kombinierter Retinaläsion und Nervdurchtrennung	45
3.5.1.	Große Retinaläsionen mit großen Tectumeffekten	
a)	dorsal/ventral b) nasal c) temporal	46
3.5.2.	Kleine dorsale oder ventrale Retinaläsionen mit ausgedehnten Tectumeffekten	48
3.5.3.	Kleine Retinaläsionen mit Auswirkungen in nur einer Tectumhälfte	50

3.5.4.	Nasale Läsionen, die auf der Grenze zwischen dorsaler und ventraler Retina liegen	52
3.5.5.	Tectumeffekte nach einjähriger Überlebenszeit	52
3.6.	Versuchsserie F: Topologischer Aufbau des Projektionssystems einer Teilretina	53
3.6.1.	a) Serie L+L	54
3.6.2.	b) Serie LL	57
3.7.	Versuchsserie G: Das retino-tectale Projektionssystem nach kombinierter einseitiger Augenenukleation und Nervdurchtrennung der anderen Seite	62
3.8.	Versuchsserie H: Wachstum und regenerative Vorgänge der Retina	64
	a) normales Wachstum	64
	b) regenerative Vorgänge nach Retinaläsion	65
	c) regenerative Vorgänge nach Nervdurchtrennung	65
IV	DISKUSSION	67
4.1.	Methodenkritik	67
4.2.	Kurzer Literaturüberblick	72
4.3.	Herleitung einer Hypothese zum Verhalten regenerierender Axone im Tectum	74
V	ZUSAMMENFASSUNG	89
VI	LITERATURVERZEICHNIS	92
VII	ANHANG Abb. A1 bis A18, A19 bis A22	

I EINLEITUNG

1.1 Einführung

Als wesentliche Entdeckung in der Erforschung des Nervensystems gilt die Beobachtung, daß in Tiergruppen verschiedener Evolutionsstufen gleiche funktionelle Leistungen von Hirnteilen einhergehen mit prinzipiell gleichem strukturellen Aufbau. Auffallend ist es, daß z.B. viele Sinnesorgane und ihre zentrale Verbindung ein geometrisch definierbares Bezugssystem bilden. Diese besondere Art der Zuordnung wurde zuerst im visuellen System deutlich, wo in nahezu allen Tiergruppen eine solche Beziehung zwischen Auge und den optische Afferenzen empfangenden Hirnzentren existiert, daß in der Projektion eine zweidimensionale Abbildung der Umwelt gewahrt ist. An diese Beobachtung schloß sich die Frage an, welches die determinierenden Faktoren für die Errichtung eines solchen Bezugssystems seien, in dem das Verknüpfungsmuster vermutlich die Voraussetzung für eine bestimmte Funktionsweise ist. Eine Antwort darauf erbrachte nicht die Betrachtung des Systems als solches, wie es im geschichtlichen Rückblick deutlich wird, sondern das Verfolgen von Entwicklungs- oder Wachstumsvorgängen oder Prozessen, die auf experimentell hervorgerufene Veränderungen des Systems hin erfolgen.

Als Modellsystem zur Beantwortung der Frage nach determinierenden Faktoren zur Entstehung einer geordneten Verbindung erlangte das retino-tectale System niederer Vertebraten (Fischen und Amphibien) besondere Bedeutung. Und die Eigenschaften des Systems, die es, historisch gesehen, diesen Stellenwert erlangen ließ, sind in aktuellen experimentellen Ansätzen noch ebenso relevant.

1) Die direkte Projektionsbeziehung zwischen Retina und dem Tectum opticum ist von geometrisch leicht verständlichem Aufbau, in welchem eine Flächenprojektion von der Retina auf das Tectum verwirklicht ist.

2) Die enorme Regenerationsfähigkeit im ZNS niederer Vertebraten bildet die Voraussetzung, Wiederherstellungsprozesse nach bestimmten experimentellen Eingriffen verfolgen zu können.

3) Besonders in den Anfängen der systematischen Analyse der retino-tectalen Beziehung boten visuomotorisch gesteuerte Verhaltensweisen die Möglichkeit, entstandene Veränderungen als Folge bestimmter Eingriffe im retino-tectalen System sichtbar und meßbar zu machen.

Die geometrisch klar definierte Beziehung zwischen Retina und Tectum und die Fähigkeit zur Regeneration zerstörter Nervenverbindungen bilden in diesen Tiergruppen in heutigen Versuchsansätzen mit Elektrophysiologie und modernen Methoden der Neuroanatomie nach wie vor die Grundlage zu weiterführenden Fragestellungen.

Matthey (1925) und später Stone und Zaur (1940) entdeckten die erstaunliche Regenerationsfähigkeit im ZNS in Amphibien, und zwar am leicht zugänglichen System bei Triturus cristatus (Urodela). Nach einer Unterbrechung der Verbindung von Auge und Tectum opticum, dem Nervus opticus, konnte man am Verhalten des Tieres feststellen, daß das zunächst erblindete Tier seine Sehfähigkeit wiedererlangt hatte.

Mit diesen Erkenntnissen und kluger Wahl seiner Versuchstiere (adulten Anuren), konnte Sperry 1944 wichtige Aussagen über die Qualität der retino-tectalen Verbindung erbringen.

Er nutzte das visuomotorische Verhalten der Tiere, um Hinweise über die Art der Verbindung zwischen Auge und Tectum zu erhalten. Anuren, vor allem *Rana*, verfügen über besondere visuell diskriminative Fähigkeiten, die im Beutefangverhalten zum Ausdruck kommen. Identifikation der Position einer Beute im visuellen Feld wird mit einem Sprung in Richtung der lokalisierten Beute beantwortet. Reizung eines bestimmten Retinaareals hat stets ein entsprechend gerichtetes Sprungverhalten zur Folge, und dies gilt auch nach einer Nervdurchtrennung und anschließender Regeneration. Unter dem Gesichtspunkt, daß Diskriminierung lokaler visueller Stimuli von einer anatomischen geordneten Verbindung zwischen Retina und Tectum abhängt, müssen nach einem Regenerationsprozeß, der das Tier zu ebensolchen visuellen Leistungen befähigt, die Elemente der Retina selektiv mit ihren ursprünglichen Endstationen im Gehirn wiederverbunden werden. Nur so kann die Fähigkeit zu exakter visuomotorischer Koordination gewahrt bleiben. Daran schloß sich die Frage an, welche die möglichen Mechanismen und steuernden Faktoren sein mögen, die zu einer geordneten Wiederherstellung der retino-tectalen Verbindung führen. Weitere experimentelle Eingriffe ins System und verhaltensanalytische Kontrolle sollten Auskunft darüber geben.

Drehung des Auges um 180° resultierte in einem invertierten visuellen Verhalten: Wurde dem Tier eine Attrappe in der oberen Gesichtsfeldhälfte geboten, so sprang es in entgegengesetzte Richtung, nach unten; ein Reiz in die untere Gesichtsfeldhälfte projiziert, wurde mit einem Sprung nach oben beantwortet. Die gleiche Verwechslung geschah bezüglich vorne und hinten. Einem Vertauschen allein der naso-temporalen Achse des Auges, ohne Verstellung der dorso-ventralen Ver-

hältnisse, was durch Transplantation eines Auges von einer Körperseite auf die andere möglich ist, folgten nur vorne-hinten-Verwechslungen mit entsprechenden Sprungrichtungen. Eine Verwechslung bezüglich der Körperseite, auf der ein Reiz geboten wurde, geschah mit Aufhebung der Sehnervkreuzung. Invertierte Antworten auf visuelle Stimulation - bezüglich oben-unten, vorne-hinten, rechts-links-Verwechslungen - blieben unbegrenzt lange bestehen ohne ein Zeichen der Modifikation. Keine Form von Umlernen, im Sinne von Anpassung an veränderte Verhältnisse zur Erlangung optimaler 'sinnvoller' funktioneller Ergebnisse, konnte gefunden werden.

Aus dem Verhalten, das diesen Eingriffen am System folgte, war zu schließen, daß die Retina in stets gleicher Weise auf das Tectum projizierte, ohne daß die veränderte Lage des Auges im Körper darauf einen Einfluß nähme. Dies legt es nahe, daß die Wiederherstellung der Verbindungen nach einem praedeterminierten Plan geschehen sein muß, ungeachtet der Brauchbarkeit des Ergebnisses für das Tier. Intrinsische Faktoren des Systems Retina-Tectum sollten die Wiederaufnahme der Verbindungen in der alten Form steuern.

Sperry entwarf daraufhin 1963 das Konzept der Chemospezifität, welches besagte, daß jede Retinaganglienzelle während der Genese eine biochemische Spezifität (molekulare Eigenart) entwickle, die einzig abhängig von ihrer Lage im Gesamtverband der Retina. Eine entsprechende biochemische (molekulare) Markierung sollte in den Zellen des Tectums entstehen, und Verbindungen gingen nur Zellen mit sich entsprechenden molekular ausgeprägten 'Chemo'spezifitäten ein. Damit sollte nach Ablauf des Entwicklungsprozesses und Ausprägung solcher intrinsisch determinierten Eigenarten korrespondierender Neu-

rone in Zukunft stets nur eine Verbindung zwischen diesen - und nur diesen - entstehen können. Diese Chemospezifität drücke sich also aus in einer 'Zell-zu-Zell-Spezifität', was später korrigiert wurde als 'Zell-zu-Focus-Spezifität', womit man der Tatsache gerecht werden wollte, daß sich die retinalen Axonbäume im Tectum überlappen und nicht nur mit einem Neuron in Kontakt stehen. Sperry (Attardi und Sperry, 1963) gelang es, die topologisch organisierte Beziehung zwischen Retina und Tectum und deren Wiederherstellung nach vollzogener Regeneration im histologischen Bild zu zeigen. Nach Entfernen bestimmter Retinahälften, und später definierter Retina-Quadranten, wurde mit der Bodian-Silber-Färbemethode für regenerierende Axone dargelegt, daß optische Axone nur in Tectumhälften nachzuweisen waren, die intakten Retinahälften bzw. -teilen entsprachen, und daß Gebiete, in die normalerweise Fasern aus den nun ausgeschalteten Retinagebieten projizierten, keine optischen Afferenzen enthielten.

Gaze und Jacobson (1964) konnten nach ähnlichen Eingriffen an *Xenopus* nun mit elektrophysiologischen Ableitungen in Tectum die begrenzte Verteilung optischer Axone im Tectum zeigen. Später jedoch, mit der Arbeit an Goldfischen, entstand Verwirrung. Es stellten sich Ergebnisse ein (Gaze und Sharma, 1970; Yoon, 1972; Horder, 1971), die der strikten Zuordnung von bestimmten Retinaabschnitten und Tectumabschnitten widersprachen. Z.B. konnten auch aus solchen Tectumgebieten visuell evozierte Potentiale abgeleitet werden, in die nach Retinaläsion - laut Sperry - keine optischen Axone projizieren sollten. Es wurde eine Ausbreitung von Axonen einer Halbreตินа - retinotopisch organisiert - über das ganze Tectum gezeigt, ohne daß ein der Retinaläsion entsprechendes 'stummes'

Gebiet nachweisbar gewesen wäre.

Dem Konzept der Zell-zu-Zell-Spezifität wurde zur Erklärung des Faserverhaltens die 'Plastizitätstheorie' gegenübergestellt, die besagte, daß zwei Systeme, Retina und Tectum, so in Verbindung träten, daß stets das ganze zur Verfügung stehende Tectum von Fasern der Retina besetzt würde. Zwar hielten die Fasern ihre relative Ordnung zueinander bei, so daß eine topologische Projektion gewahrt bliebe. Diese deutete jedoch auf ein plastisches Faserverhalten bezüglich ihrer Terminationsorte und Abstände zueinander hin, und nicht auf ein rigides zellspezifisches 'Alles-oder-Nichts'-Verhalten. Von Yoon (1971) wurde gezeigt, daß eine ganze Retina auf ein halbes Tectum projizierte, und retinale Fasern den ihnen zur Verfügung stehenden Terminationsraum geordnet ausfüllen. Dann gelang es (ebenfalls Yoon), den umgekehrten Fall am selben Tier darzustellen, in dem operativ durch eine reversible Barriere ein Halbtectum konstruiert wurde, dem eine unverletzte Retina gegenüberstand. Aus elektrophysiologischen Ableitungen wurde deutlich, daß die ganze Retina zunächst auf das rostrale Halbtectum projizierte, da das gesamte visuelle Feld elektrophysiologisch im Halbtectum repräsentiert war. Nach Resorption der Gelatinebarriere zeigte Yoon weiter, daß optische Fasern eines ganzen Auges nicht nur zu einer einmaligen Kompression auf ein halbes Tectum fähig waren, sondern ebenso zur 'Expansion', wenn ihnen später ein ganzes Tectum zur Verfügung stand. Halbaugen nahmen sogar Verbindung mit nicht korrespondierenden Halbtecta auf. Die Plastizitätstheorie wurde aufgrund Yoon's Befunden so erweitert, daß man von 'system matching' im retino-tectalen Bezugssystem sprach.

Man versuchte Gründe für die sich widersprechenden experi-

mentellen Daten zu finden. Die anfängliche Erklärung, die Ursache der Verwirrung sei in den unterschiedlichen Methoden, anatomische gegen elektrophysiologische, zu suchen, wurde sehr bald als nicht zutreffend verworfen, denn es gelang Sperry und Mitarbeitern (Meyer und Sperry, 1973) mit elektrophysiologischen Ableitungen aus dem Tectum von *Hyla regilla* nach Retinaläsionen nach wie vor, nicht innervierte Tectumgebiete nachzuweisen und die Spezifitätstheorie zu untermauern. Nach gegenseitiger Methodenkritik der Vertreter beider Theorien wurden Speciesunterschiede als Grund für unterschiedliche Ergebnisse diskutiert. Kritische Betrachtung fanden Länge der Überlebenszeiten nach Eingriffen, Einbeziehung von Versuchen mit und ohne Regenerationsprozesse, Alter der Versuchstiere, Einflüsse von Temperatur und Beleuchtung. Trotz Berücksichtigung all dieser Faktoren und trotz verfeinerter Methoden und Tests erfolgte bisher keine Lösung in der Kontroverse.

1.2. Eigener Ansatz im Rahmen dieser Fragestellungen

Die vorliegende Untersuchung wurde begonnen im Felde dieser noch harten Gegensätze der beiden Theorien. Sie findet sich in einigen Bereichen und Ergebnissen in Übereinstimmung mit den neueren, weniger rigiden Aussagen anderer Experimentatoren in Publikationen zwischen 1973 und 1978 (vgl. Diskussion).

Vom Vorgehen her schließt die Arbeit an Untersuchungen Sperry's - und vieler anderer Gruppen - an: mit dem inzwischen klassischen Versuchsansatz, d.h. Retinaläsionen in verschiedenen Retinaquadranten und späterer Untersuchung des Tectums, sollten Aussagen über die Verteilung optischer Axone im Tectum als Folge der Läsion mit neuroanatomischen Methoden erarbeitet werden. Die in frühen Versuchen benutzte Bodian-Silber-Färbung

zur Darstellung der Faserverteilung, die als recht unzuverlässig kritisiert wurde, wurde hier durch eine inzwischen sehr beliebte und bessere Methode der modernen Neuroanatomie ersetzt: Unter Ausnutzung des intraaxonalen Transports radioaktiver Aminosäuren können optische Fasern im Tectum mit autoradiographischen Methoden in Kombination mit lichtmikroskopischer Auswertung erfolgreich und zuverlässig dargestellt werden. Der Vorteil gegenüber elektrophysiologischen Methoden zur Charakterisierung von Faserverteilung im Tectum liegt in der Genauigkeit, mit der Axone bis in ihr Terminationsgebiet verfolgt werden können, mit der Möglichkeit der Darstellung wiederhergestellter synaptischer Verbindungen. Der Nachteil dieser Form der Betrachtung gegenüber der Elektrophysiologie ist der, daß keine Aussagen über die Aktivität der so dargestellten Fasern und Terminalen gemacht werden kann. Dagegen trifft die elektrophysiologische Methode, die dieses Privileg der Aussage für sich in Anspruch nimmt, die Kritik, daß Ableitungen aus praesynaptischen optischen Axonen gemacht werden, und somit zwar die Verteilung aktiver optischer Axone im Tectum dargestellt werden kann, jedoch ohne die Möglichkeit einer Angabe darüber, ob diese Axone auch Verbindungen mit tectalen Elementen aufgenommen haben.

Mit acht Versuchsserien wurde versucht, die Frage nach der Verteilung optischer Axone im Tectum als Folge einer Retinaläsion möglichst genau zu untersuchen, und zwar unter Berücksichtigung des Aufbaus des normal innervierten Tectums, des durch regenerierte Fasern innervierten Tectums, einer näheren Analyse der im Regenerationsprozeß nach einer Retinaläsion entstandenen Faserverteilung im Tectum, mit dem Versuch, diese innervierten Gebiete bezüglich ihrer inneren Ordnung näher zu

charakterisieren.

Die Versuche geschahen am retino-tectalen System von Goldfischen. Die Tiere erwiesen sich als wenig anspruchsvoll bezüglich der Haltung und als besonders robust, so daß sie operative Eingriffe gut überstanden.

Das retino-tectale System des Goldfisches

Neben dem Seitenlinienorgan ist das Auge das wichtigste Sinnesorgan der Fische, die in belichteten Gewässern leben. Den Innenraum des kugelförmigen Auges füllt das flüssig-gallertige Corpus vitreum. Retina und Pigmentschicht erstrecken sich über die hintere Innenseite des Augenbulbus, der in der Orbita eingebettet ist. Retina und Pigmentepithel enden mit der Chorioidea, der sie aufliegen, an der Grenze, die Sklera und Cornea bilden. Ein wohlgeordnetes Bündel vieler tausend myelinisierter Axone verläßt als Nervus opticus durch die Papilla das Auge. Die Austrittsstelle des Nervus opticus liegt nicht exakt in der Mitte des Auges, sondern ein wenig ventral verschoben, und zwar am Endpunkt der sogenannten ventralen Fissur, der ehemaligen 'embryonalen Verschußleiste' des Auges.

Die Augen liegen soweit seitlich im Kopf des Tieres, daß sich die Gesichtsfelder jedes Auges nicht überlappen. Entsprechend findet eine getrennte Projektion jedes Auges ins Gehirn statt, nach totaler Sehnervkreuzung im Chiasma opticum. Nach der Kreuzung mit dem gegenseitigen Nervus opticus auf der Körperachse zieht die Gesamtheit der optischen Axone eines Auges - nun als sogenannter Tractus opticus - nach kurzem schrägen, nach außen gerichteten Verlauf zum contralateralen Tectum, dem Terminationsgebiet der überwiegenden Zahl der optischen Axone.

Im Laufe der Evolution erfuhr das Mittelhirndach bei Fischen und Amphibien als Tectum opticum eine hochdifferenzierte Ausprägung. Im Tectum, dem primären Sehzentrum, endigen neben den Sehbahnen auch Faserbahnen von anderen Sinneszentren, so daß das Tectum ein übergeordnetes Integrationszentrum - ein Großhirnäquivalent zu den Säugern - darstellt. Entsprechend wenig differenziert schließen sich an das mesencephale Tectum und an die diencephalen Strukturen, rostral, als telencephale Anteile, die Lobi olfactorii an, die mit den Bulbi olfactorii in Verbindung stehen. Caudalwärts des Tectums tritt das Kleinhirn als prominente Struktur hervor.

Jedes Tectum empfängt rostral über den Tractus opticus die optischen Axone des contralateralen Auges, d.h. das rechte Tectum die Fasern des linken Auges, das linke die Fasern des rechten Auges. Vor Eintritt ins Tectum spaltet sich der jeweilige Tractus in zwei Halbtracti, den Tractus opticus pars medialis und den Tractus opticus pars lateralis auf, und zwar so, daß im Tractus opticus pars medialis nur Fasern aus der ventralen Retina ziehen und im Tractus opticus pars lateralis nur Fasern aus der dorsalen Retina. Eine gedankliche Trennung in eine dorsale oder ventrale Retina durch eine imaginäre naso-temporale Achse legitimiert sich hier auf der Ebene der Halbtracti, denn Fasern aus der dorsalen und ventralen Retina trennen sich exakt voneinander. Die Halbtracti treten so, der eine von medial, der andere von lateral, ins Tectum ein, wobei sie die Trennung der Fasern im Innervationmodus beibehalten. Als Folge entsteht eine der naso-temporalen (NT) Augenachse entsprechende rostro-caudale (RC) Achse im Tectum, mit einer der dorsalen (D) Retina entsprechenden lateralen und einer der ventralen (V) Retina entsprechenden medialen Tectumhälfte.

Die Projektion der Halbbretina über einen Halbtrakt auf ein Halbtectum geschieht weiterhin retinotopisch so, daß in jedem der beiden Halbtecta rostral Fasern aus der temporalen Retina enden, median die Fasern der mittleren Retina, und caudal die der nasalen Retina.

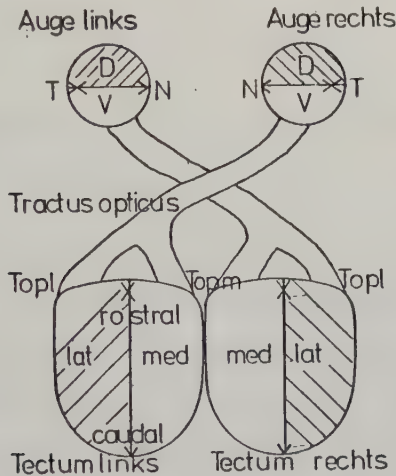


Abb.1: Das retino-tectale System des Goldfisches

Topl = Tractus opticus pars lateralis
 Topm = Tractus opticus pars medialis
 D = dorsal V = ventral N = nasal T = temporal
 med = medial lat = lateral

Die gesamte Fläche der halbkugelförmigen Retina wird im Tectum folgendermaßen abgebildet: Die naso-temporale Augenachse, die Achse, die das Auge in eine dorsale und eine ventrale Hälfte teilt, erfährt in der Projektion eine Drehung um 90° im Uhrzeigersinn. Damit entspricht der nasale Pol der Retina dem caudalen Tectum und der temporale Pol dem rostralen. Die dorso-ventrale Achse des Auges wird - um 180° gedreht - zur lateromedialen Projektion im Tectum; die dorsale Retinahälfte projiziert in die laterale, die ventrale in die mediale Tectumhälfte.

II MATERIAL UND METHODEN

2.1. Die Versuchstiere und deren Haltung

Als Versuchstiere dienten normale Goldfische (*Carassius auratus*) von 5 - 10 cm Länge, wie sie aus lokalen Tierhandlungen bezogen werden konnten. Jeweils zehn bis fünfzehn Tiere teilten sich ein Aquarium von 1 m³ Wasserinhalt. Das Wasser wurde belüftet und gefiltert, besaß i.a. Raumtemperatur, 18 - 20°C, im Sommer auch darüber.

Vor Operationen wurden die Tiere anästhesiert, in einer Lösung MS 222 (1 : 10 000), das die Firma Sandoz freundlicherweise zur Verfügung stellte. Sobald die Tiere bewegungslos auf der Seite lagen, konnten chirurgische Eingriffe bedenkenlos an der Luft unter dem Binokular (V = 10 x) vorgenommen werden. Je nach Tiefe der Betäubung erwachten die Tiere, zurück im Wasser, nach fünf bis fünfzehn Minuten, ohne einen sichtbaren Schaden vom Aufenthalt an der Luft davongetragen zu haben.

2.2 Chirurgische Eingriffe

2.2.1. Injektion radioaktiven Materials

Als radioaktives Material wurde verwandt:

- a) ³H-Prolin, spezifische Aktivität: 40 Ci/mmol in einer Konzentration von 1 mCi in 1 ml
 - b) ³H-Thymidin, spezifische Aktivität: 50 Ci/mmol in derselben Konzentration 5 mCi in 5 ml, der Firma Amersham-Buchler
- ³H-Prolin wurde direkt in das Auge des Tieres injiziert. Zunächst wurde Augeninnenflüssigkeit abgesaugt, woraufhin anschließend Prolinlösung zugeführt werden konnte. Mit einer feinen geeichten Glaskanüle wurden zwischen 8 und 12 µl (je nach Größe des Tieres) injiziert, was etwa 10 µCi injizierter

Gesamtaktivität entspricht. Die so angebotene Aminosäure wird von den Zellen der Retina aufgenommen, in Proteine eingebaut, und mit Hilfe des intraaxonalen Transports kann sie über die Axone der Ganglienzellen bis in entfernte Hirngebiete, ins Tectum, gebracht werden (Grafstein et al., 1972). Es bewährte sich, die Tiere 48 Stunden nach intraokularer Injektion zu töten und die Gehirne zu fixieren. Dann sollten (Schonbach, Schonbach und Cuénod, 1971) die schnelle, mittlere und langsame intraaxonale Transportphase abgeschlossen sein, und die Anreicherung radioaktiven Materials im Axonterminale ihren Höhepunkt erreicht haben. Die Markierung optisch innervierter Hirnareale, an Silberkorn-Dichten gemessen, lag um ein wohl Hundertfaches über der Hintergrund-Markierung. Mit einer unspezifischen Verteilung des radioaktiven Materials über die Blutzirkulation ist erst nach mehreren Tagen bis Wochen zu rechnen.

³H-Thymidin, das sich zur Beobachtung von Wachstumsvorgängen im Auge bewährt hatte (Jacobson, 1976; Gaze, 1972), wurde intraperitoneal mit einer Metallkanüle mit einem Durchmesser von 0.9 mm eingebracht und gelangte durch die Blutzirkulation auch ins Auge, wo es von Zellen der Retina aufgenommen werden konnte. Eine Menge von 0.1 ml Thymidinlösung, d.h. ca. 100 µCi, erwies sich als geeignet, um deutliche Zellkernmarkierungen im Auge zu erreichen.

2.2.2. Durchtrennen des Nervus opticus bzw. Enukleation

Der optische Nerv der Fische ist leicht zugänglich, wenn dorsal die Conjunctiva entfernt ist. Bei leichtem Nachvorneziehen des Auges wird der Nerv in der Orbita sichtbar. In der Orbita, etwa 1 mm hinter dem Auge, konnte er, ohne wesentliche Augen-

muskeln zu verletzen, mit einem Skalpell durchtrennt werden. Nach diesem Eingriff waren der proximale und distale Nervenanteil vollkommen getrennt. Dieser Eingriff ist radikal im Vergleich zum häufig beschriebenen Quetschen des Nervus opticus, um Degeneration und anschließende Regeneration zu erreichen. Damit ist jedoch völlig ausgeschlossen, daß etwaige alte Verbindungen ungewollt bestehen bleiben. Die Regenerationsdauer scheint nicht länger zu sein, wie ein Vergleich mit Angaben der Literatur ergab.

Um ein Auge zu enukleieren, wurden außer dem Nervus opticus auch die Augenmuskeln durchschnitten und die Conjunctiva gelöst.

2.2.3. Retinaläsionen

Retinaläsionen wurden wie folgt durchgeführt:

An dem Pol des Auges, wo eine Läsion erfolgen sollte - dorsal, ventral, temporal oder nasal -, wurde mit einer feinen Klinge ein etwa 1 mm langer Einschnitt gemacht, und zwar möglichst nahe der Grenze zwischen Hornhaut des Auges und Beginn der Sklerotica. Durch diese kleine Öffnung konnte nun eine Glaspipette ins Augeninnere eingeführt werden und partiell Retinagewebe und häufig auch darunterliegende Pigmentschicht abgesaugt werden. Ein Nachteil der sehr sicheren Läsionsmethode war der, daß es nicht möglich war, die Form und Größe der Läsion zum Zeitpunkt des Eingriffes zu bestimmen, sondern erst später nach Eröffnen des Auges. Im allgemeinen verheilte die äußere Wunde innerhalb weniger Tage. Nach zu großen Läsionen und wenn eine größere Blutung hinzukam, wurde das Auge abgestoßen. Das Tier überlebte einseitig enukleiert. In einigen Fällen, in denen die neurale Retina völlig degenerierte, ver-

blieb ein verkümmerter, mit Bindegewebe umwachsener und gehaltener Augenrest in der Orbita. Selbst diese Augenreste waren fähig, neue, wenn auch unförmige Linsen im Innern zu bilden. Bei Eröffnen des Auges einige Monate später traf man auch in anderen Augen, die eine Läsion erlitten hatten, häufig auf eine zweite kleine Linse neben der ursprünglichen.

Nach schonungsvollen Operationen erschien ein Läsionsauge äußerlich relativ normal. Im Vergleich zum unoperierten Auge zeigte es allerdings eine weniger starke Wölbung, vor allem dort, wo der Eingriff erfolgt war.

Ein halbes bis ein Jahr nach diesem Eingriff und gleichzeitig erfolgter Nervdurchtrennung wurde ^3H -Prolin intraokular in das Läsionsauge injiziert. Bei Tieren der Serie C, mit Retinaläsion ohne Nervdurchtrennung, erfolgte die Injektion bereits fünf Tage nach dem Eingriff. Da die Augen äußerlich noch nicht verheilt waren und die Gefahr bestand, daß das radioaktive Prolin durch Eindringen von Wasser durch die offene Wunde herausverdünnt werden konnte, wurde in diesen Fällen zweimal in kurzen Abständen Prolin angeboten. Nach jeder Injektion blieb das Tier vier Minuten lang so liegen, daß das operierte Auge nicht mit Wasser in Kontakt kam. Die später daraus resultierende Markierung im Tectum war den Fällen mit verheilten, und nur durch Nadeleinstich geringfügig verletzten Augen, vergleichbar. Das deutet darauf hin, daß die Zellen der Retina, besonders die Ganglienzellen, das angebotene Prolin sofort aufnehmen, und daß eine Ausverdünnung nach wenigen Minuten keine große Bedeutung mehr für die Menge an radioaktivem Protein im Tectum hat.

Identifikation der Retinaläsion: Ein bis zwei Tage nach Injektion wurde, ebenso wie das Gehirn, das Läsionsauge entnom-

men. Die frontale Augenhälfte, Hornhaut und Iris, wurden entfernt, aber erst nachdem an der feinen Zeichnung und Pigmentverteilung des vorderen äußeren Auges die Achsen 'dorsal-ventral' und 'temporal-nasal' bestimmt worden waren. Zur späteren bleibenden Orientierung erfolgte ein kleiner Einschnitt dorsal in der hinteren Augenhälfte.

Unter dem Binokular ($V = 10 \times$) wurde versucht, im eröffneten Auge das Ausmaß und die Form der Läsion möglichst genau zu lokalisieren und in einer Zeichnung protokolliert. Spätere Serienschnitte erlaubten eine genaue Rekonstruktion der Läsion und ermöglichten es, in Aufsicht nicht identifizierbare lädierte Retinabezirke oder anormale Bereiche zu bestimmen.

Nach kurzer Inspektion unter dem Binokular wurde das Auge für die histologische Untersuchung aufbereitet.

2.3. Histologie und Autoradiographie

Zur Extirpation der Gehirne wurden die Tiere eingeschláfert, die nicht zu harte Schädeldecke mit einem stabilen Skalpell und einer Pinzette bzw. einer Knochenzange eröffnet und das Gehirn schnell entnommen.

2.3.1. Paraffinhistologie

Zur Fixierung vor einer Paraffineinbettung wurde das Gehirn sofort in eine 10 °/oige 0.14 M NaCl-Formalinlösung überführt und darin bei 4°C mindestens zwei bis drei Tage belassen (Fixierung nach Policard). Bis zur Einbettung wurde es über eine Alkoholreihe (50/70/80/90/96/100 °/o Äthanol), Methylbenzoat und Benzol entwässert und dann für 12 Stunden in ein Benzol/Paraplastgemisch (1:1) bei 60°C gebracht, um dann für 24 Stunden Verweildauer in reines Paraplast übertragen zu werden. Jedes Gehirn und jedes Auge wurde einzeln in einem kleinen

Gläschen behandelt und auch darin orientiert, bevor das Paraplast bei Raumtemperatur erstarren konnte. 'Orientieren' bedeutete, das Gehirn in die Lage zu bringen, daß später das Tectum von frontal nach caudal, also quer zur Längsachse, geschnitten werden konnte. Die Augen wurden so eingebettet, daß die Reihenfolge der späteren Serienschritte von ventral nach dorsal lief. Mit einem Paraffinmikrotom wurden Serien von 10 μ m dicken Schnitten hergestellt und reihenweise auf gelatinisierte Objektträger aufgezogen.

2.3.2. Kunstharzhistologie

Das freipräparierte Gehirn wurde sofort nach Eröffnen der Schädelkapsel mit kalter Fixierlösung, einem Glutaraldehyd-Paraformaldehyd-Gemisch (Karnovsky, 1965) beträufelt, herausgelöst und in die gleiche Fixierlösung für 12 Stunden aufgenommen. Nach der Aldehydfixierung wurden linkes und rechtes Tectum voneinander getrennt und jede Tectumhälfte quer zur rostro-caudalen Längsachse in Streifen geschnitten. Nach mehrmaligem Waschen mit Kakodylatpuffer (pH 7.2) wurden die Proben mit einem Osmium-Kakodylat-Puffergemisch für 2 Stunden nachfixiert. Nach Auswaschen des Osmiums mit Wasser, Entwässerung über Äthanolstufen (s.o.) wurde das Material in Propylenoxid überführt und über eine Propylenoxid/Durcupan - (1:1 V/V) Mischung in Durcupan eingebettet. Nach Polymerisation des Durcupans bei 60°C konnten mit einem Ultramikrotom Ultradünnschnitte gewonnen werden.

Die anfängliche Nachkontrastierung nach Reynolds (1963) mit 4 %iger wässriger Lösung von Uranylacetat und Bleicitrat löste ein neues Verfahren ab, nach persönlicher Kommunikation mit H.Falk: Nach 25 Minuten in einer gesättigten Uranylacetatlösung

sung in 70 %igem Äthanol wurde das Präparat über eine absteigende Äthanolreihe geführt und dann, der alten Methode folgend, weiterbehandelt. Der Kontrast verbesserte sich um ein Vielfaches.

2.3.3. Autoradiographie

Zur Herstellung von Autoradiogrammen wurden die in Xylol entparaffinierten Präparate bzw. auch in Durcupan eingebettete Semidünnschnitte mit Kodak NTB 3 oder Ilford L4 Photoemulsion bezogen. Die Objektträger mit den Präparaten wurden in die bei 40°C geschmolzene Emulsion getaucht und in einem Ständer bei Raumtemperatur getrocknet. Nach vierzehntägiger Expositionszeit in lichtdichten Behältern folgten Entwickeln, mit Kodak - D19 Entwickler, und Fixieren, wodurch die durch radioaktive Zerfälle entstandenen Silberkörner in der Emulsion als schwarze Punkte sichtbar wurden. Alle Schritte geschahen in einem lichtdichten Raum, nur beleuchtet durch einen Rotfilter, Kodak Wratten Safe Light 10R.

Die Wahl der Emulsion richtete sich nach der gewünschten Silberkorngröße. In Autoradiogrammen der Tecta erwies sich Ilford L4 als geeigneter, weil feinkörniger, während für Autoradiogramme der Augen nach Verwendung von ^3H -Thymidin Kodak NTB 3 bevorzugt wurde.

2.3.4. Färbungen

Zur Färbung der mit Photoemulsion bezogenen Paraffinschnitte der Tecta wurde eine wässrige Methylenblaulösung (1 %) verwendet. Diese, für die Tecta eher schwache Färbung, erleichterte die mikroskopische Auswertung der Präparate im Dunkelfeld. Semidünnschnitte von 2 µm Dicke von in Kunstharz eingebetteten Präparaten erlangten eine kräftigere Färbung mit

0.1 % Toluidinblaufärbung und Hitze. Für mit Photoemulsion bezogene Retinapräparate eignete sich eine Alkali-Methylenblau - (1 : 500) Färbung, für Retinapräparate, die nicht für Autoradiographie bestimmt waren, dagegen eine kräftige Hämatoxylin/Eosin Färbung. Mit dieser Kern-Plasma-Gegenfärbung differenzierten sich die Retinaschichten wesentlich besser. Sie überdeckte aber bei Thymidin-Autoradiogrammen Silberkornanhäufungen über den Zellkernen, so daß dort die schwächere Methylenblaufärbung vorgezogen wurde.

Die gefärbten, dann erneut entwässerten Schnittserien wurden unter Verwendung von Rhenohistol (Kanadabalsam) luft- und wasserdicht eingedeckelt.

2.4.1. Darstellung des Tectums in einer Schablonenserie

Aus einer sorgfältig bereiteten Tectumschnittserie eines mittelgroßen Goldfisches wurde eine Schablonenserie rekonstruiert. Mit Hilfe einer vergrößernden Projektion (Camera lucida Prinzip) konnten die Schnittumrisse gezeichnet und später vermessen werden. Im rostralen und caudalen Tectumbereich wurde jeder fünfte Schnitt, im mittleren Tectum jeder zehnte Schnitt in einer Zeichnung festgehalten. Aus diesen Zeichnungen wurde eine Schablonenserie groben Rasters angefertigt, in der nur jeder zwanzigste Schnitt schematisch dargestellt wurde, d.h. alle 200 μm . In diese Schema-Serienzeichnung wurde später die am Mikroskop ermittelte Faserverteilung der optisch innervierten Schichten eines untersuchten Tectums eingetragen. Größendifferenzen zwischen der erarbeiteten Schablone und dem aktuell zu untersuchenden Tectum konnten beglichen werden, indem nach Abzählen aller Schnitte die Mitte dieses Tectums bestimmt und in der mittleren Schablone dargestellt wurde. Von der Mitte

aus erfolgten dann weitere Korrekturen nach rostral und caudal und entsprechend in medio-lateraler Erstreckung. So mußte ein größeres Tectum in die Schablonenform hinein verkleinert, ein kleineres entsprechend vergrößert werden. Bei diesem Verfahren blieben jedoch die Relationen von Länge und Breite des Tectums gewahrt, da diese Verhältnisse in der Schablone fixiert sind, und eine Projektion in diese Schablonenserie hinein eine Korrektur in beide Richtungen bedeutete. Jedoch variierten die Größen der untersuchten Tecta nicht sehr, so daß auch der absolute Fehler in der Darstellung der Größenverhältnisse nicht groß war. Diese vereinheitlichte Form der Darstellung diente dazu, die Art der Innervierung der verschiedenen Tecta vergleichen zu können.

2.4.2. Darstellung des Tectums in schematischer Aufsicht

Nach genauer Auswertung dieser Schablonenreihe konnte eine Umrisskizze als Flächendarstellung des Tectums angefertigt werden. Eine Flächendarstellung der Innervierungsverteilung über ein Tectum ist weniger exakt. Zwar können Veränderungen der Innervierungsdichte optisch innervierter Strata über ein ganzes Tectum abgebildet werden, jedoch nicht Schwankungen der Breite der Innervierungsbande. Abnahme der Innervierungsdichte geht nicht immer mit einer Abnahme der Innervierungsbreite einher.

Erwähnt werden soll, und das gilt für beide Arten der Tectumdarstellung (Serie und Aufsicht) und ebenso für Augenpräparate, daß durch die Fixierung das Gewebe um ca. 20 % schrumpft, und die durch Messung von Präparaten nach Fixierung gewonnenen Werte kleiner sind als Tectum und Auge es im lebenden Tier sind. Da aber beide wesentlichen Hlnteile, Auge und Tectum,

in gleicher Weise fixiert und weiterbehandelt wurden, kann im Vergleich zwischen beiden dieser absolute Fehler vernachlässigt werden.

2.5. Die verschiedenen Versuchsserien durch Kombination bestimmter Operationen

Aus der Kombination bestimmter Operationen an Tieren einer Versuchsgruppe und der Länge der Überlebenszeit nach einem Eingriff oder zwischen zwei Eingriffen ergaben sich die Versuchsserien A bis H.

Die Anzahl aller bearbeiteten Tiere betrug ungefähr 700, wovon nach Abzug von verstorbenen Tieren, technisch mißlungenen Operationen, mißlungenen histologischen und autoradiographischen Aufarbeitungen und sonstiger Fehler 320 zur Auswertung kamen. In allen Fällen, in denen ^3H -Prolin intraokular, ^3H -Thymidin intraperitoneal injiziert wurde, wurden anschließend Autoradiogramme von Serienschnitten der Paraffin-eingebetteten Präparate angefertigt. In Serie B wurden einige Semidünnschnitte von Durcupan-eingebetteten Präparaten ebenfalls für lichtmikroskopische Autoradiographie bearbeitet, daraufhin Ultradünnschnitte als Parallelschnitte gewonnen. Allein Serie A - Beschreibung der Degeneration der optischen Terminale - wurde ohne autoradiographische Techniken im Licht- und Elektronenmikroskop betrachtet.

Im allgemeinen erfolgten Eingriffe am 'Auge links' des Tieres, das mit 'Tectum rechts' in Verbindung steht. Auge rechts und Tectum links dienten als Kontrollen am selben Tier, besonders bei Anwendung autoradiographischer Techniken, sofern nicht ausdrücklich auf einen Eingriff am Auge rechts hingewiesen wird.

2.5.1. Abkürzungen für die Darstellung bestimmter Versuchsserien:

Goldfisch Nr. ...	GF	Augenpole: nasal	N
Auge links	A li	temporal	T
Auge rechts	A re	ventral	V
Tectum links	Te li	dorsal	D
Tectum rechts	Te re	naso-ventral	NV
Nervdurchtrennung	N.Dt.	naso-dorsal	ND
ohne Nervdurchtrennung	o.N.Dt.	temporo-ventral	TV
Retinaläsion	RLäs	temporo-dorsal	TD
Regenerationszeit	RegZ	Tectum: rostral	R
Degenerationszeit	DegZ	medial	M
Enukleation	En	lateral	L
Injektion	Inj	caudal	C
Töten des Goldfisches	↓	Axon	Ax
optische Terminale	OT		
retino-tectale Verbindung	RT-Verbindung		

2.5.2 Versuchsserien und ihre Fragestellung

Die Versuchsserien A bis H sollen im folgenden mit Angaben vor allem über die Anzahl der erfolgreichen Fälle vorgestellt werden, mit einer zusätzlichen schematischen Übersicht des Versuchsablaufs.

A) Normale Morphologie der optischen Axone im Tectum

a) Verlauf und Verteilung der optischen Axone

Gehirne fünf normaler Goldfische wurden in Durcupan eingebettet, und der Verlauf der optischen Axone anhand von Semidünnschnitten untersucht. Nach Injektion von ^3H -Prolin in die Augen von drei zusätzlichen normalen Goldfischen und anschließender Überlebenszeit von zwei Tagen wurden Semidünnschnitt-Autoradiogramme angefertigt, mittels derer bestimmte Strata als durch 'optische Axone innerviert' erkannt werden konnten.

b) Identifikation und Verteilung optischer Terminale im Tectum

Der Verlauf der Degenerationsvorgänge im Tectum nach Nervdurch-

trennung bzw. Eukleation (vom ersten bis zehnten Tag nach Nervdurchtrennung bzw. Eukleation, und nach 50 Tagen nach Eukleation) wurde in Semidünnschnitten mit mindestens zwei Tectumpräparaten pro Stadium verfolgt, mit insgesamt 30 Gehirnen. In Ultradünn-Parallelschnitten wurden in Präparaten mit kürzeren Überlebenszeiten (1 bis 7 Tage) nach Nervdurchtrennung bzw. Eukleation optische Terminale identifiziert.

Versuchsablauf:

Nervdurchtrennung $\frac{\text{Überlebenszeit(Degenerationszeit)}}{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,\dots \text{ Tage}} \rightarrow \downarrow$
 Eukleation

B) Regeneration des retino-tectalen Systems

a) Zeitlicher Verlauf der Regeneration der retino-tectalen Verbindung

Die Darstellung der zeitabhängigen Verteilung der regenerierenden optischen Axone im Tectum stützt sich auf 32 Schnittserien-utoradiogramme, beginnend mit Tag 6 nach Nervdurchtrennung und Injektion, mit 2 weiteren Tagen Überlebenszeit. Erste positive autoradiographische Antworten konnten nach 10 Tagen Überlebenszeit nach Nervdurchtrennung gewonnen werden. Frühe Stadien, Tag 6 bis 9, blieben ohne positive Autoradiographie, was bedeuten kann, daß vor Tag 10 noch keine Axone das Tectum erreichten.

Versuchsablauf:

Nervdurchtrennung $\frac{\text{Überlebenszeit}}{6-9,10-43 \text{ Tage}} \rightarrow \text{Injektion} \quad \frac{\text{Überlebenszeit}}{2 \text{ Tage}} \rightarrow \downarrow$

Liste der erfolgreichen Fälle (varierte Überlebenszeit(ÜZ) = x):

ÜZ=x+2

10 + 2
12 + 2
13 + 2
14 + 2
16 + 2
17 + 2
18 + 2

ÜZ=x+2

20 + 2
21 + 2
22 + 2
23 + 2
24 + 2
25 + 2
27 + 2

ÜZ=x+3

29 + 2
31 + 2
32 + 2
34 + 2
41 + 2
42 + 2
43 + 2

Summe: 28 Tecta

b) Verteilung regenerierter optischer Axone und Identifikation regenerierter optischer Terminale

Die Verteilung der optischen Axone in den Strata des Tectums nach Regeneration und ihre synaptischen Beziehungen wurden in Autoradiogrammen von Durcupan-Semidünnschnitten und Ultradünn-Parallelschnitten am Elektronenmikroskop untersucht. Die Anzahl der Tiere betrug 7, mit 30, 40, 50 und 70 Tagen Überlebenszeit nach Nervdurchtrennung und 2 Tagen Überlebenszeit nach intraokularer ^3H -Prolin-Injektion.

Versuchsablauf:

Nervdurchtrennung $\xrightarrow[30,40,50,70 \text{ Tage}]{\text{Überlebenszeit}}$ Injektion $\xrightarrow[2 \text{ Tage}]{\text{Überlebenszeit}}$ ↓

Identifikation regenerierter optischer Terminale erfolgte zusätzlich in einem Doppeldegenerationsexperiment mit 20 Versuchstieren. Zwischen 13 und 37 Tagen Regenerationszeit nach Nervdurchtrennung erfolgte intraokulare ^3H -Prolin-Injektion mit eintägiger Überlebenszeit, daraufhin Enukleation des Auges mit anschließender Überlebenszeit von 1.5 Tagen (und 2 bzw. 3 Tagen Überlebenszeit in 3 besonderen Fällen). Die Auswertung erfolgte mit 8 Fällen erfolgreicher Autoradiographie von Durcupan-Semidünnschnitten und zusätzlicher elektronenmikroskopischer Bearbeitung von Parallelschnitten der autoradiographisch positiven Semidünnschnitte.

Versuchsablauf:

Nervdurchtrennung $\xrightarrow[13-37 \text{ Tage}]{\text{Überlebenszeit}}$ Injektion $\xrightarrow[1 \text{ Tag}]{\text{Überlebenszeit}}$

→ Enukleation $\xrightarrow[1.5 \text{ bzw. } 2,3 \text{ Tage}]{\text{Überlebenszeit}}$ ↓

Erfolgreiche Präparate:

x bedeute Überlebenszeit (ÜZ) nach Nervdurchtrennung,

z bedeute Überlebenszeit nach ENUKLEATION (En).

ÜZ = x+1 / En+z

17 + 1 + 1 1/2

19 + 1 + 1 1/2

20 + 1 + 1 1/2

22 + 1 + 1 1/2

ÜZ = x+1 / En+z

24 + 1 + 1 1/2

27 + 1 + 2

34 + 1 + 3

37 + 1 + 3

C) Topologischer Aufbau des retino-tectalen Systems

Die Tiere erhielten 5 Tage nach einer Retinaläsion, teilweise beidäugig, intraokulare ^3H -Prolin-Injektionen, worauf sie 2 Tage lang überlebten. Die Tecta und Augen der Tiere wurden zur Gewinnung von Semidünnschnitten in Paraffin eingebettet, mit anschließender Autoradiographie im Falle der Tecta. Aussagen über den topologischen Aufbau der retino-tectalen Verbindung stützen sich auf 18 erfolgreiche Augenläsionen und die zugehörigen Tecta (von 12 Goldfischen). Nach der Lage der Läsionen im Auge setzt sich die Serie C aus folgenden Fällen zusammen:

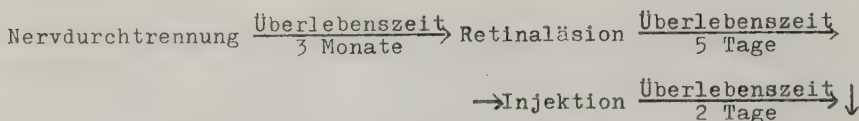
<u>Läsionen:</u>	dorsal	: 3
	temporo-dorsal	: 3
	naso-dorsal	: -
	ventral	: 1
	temporo-ventral	: 2
	naso-ventral	: 2
	nasal	: 2
	temporal	: 2
	große Läsion	: 3

D) Topologischer Aufbau des regenerierten retino-tectalen Systems

Drei Monate nach einseitiger Nervdurchtrennung (Auge links) erfolgten entsprechend Serie C Retinaläsionen im Auge links, Testläsion, nach weiteren 5 Tagen Überlebenszeit Injektion von ^3H -Prolin intraokular mit anschließender zweitägiger Überlebens-

zeit. Nur 4 von 8 Fällen mit positiver Autoradiographie der Tectumschnittserien enthielten ausreichende Markierung, um ausgewertet werden zu können.

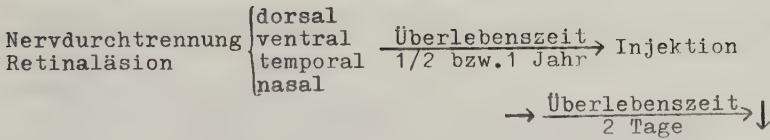
Versuchsablauf:



E) Das retino-tectale Projektionssystem nach kombinierter Retinaläsion und Nervdurchtrennung

An rund 300 Tieren dieser Versuchsgruppe wurden Retinaläsionen und Nervdurchtrennung am Auge links gleichzeitig ausgeführt. Einige Tiere starben, einige verloren als Folge des operativen Eingriffs das Auge links; die restlichen überlebten ein halbes Jahr, einige als Kontrolltiere ein Jahr lang. Nach diesem Zeitraum erhielten 227 Tiere mit gut verheilten Augen eine ^3H -Prolin-Injektion in das Läsionsauge und überlebten weitere 2 Tage. Augen links und beide Tecta wurden in Paraffin eingebettet und die Tecta wiederum zur Gewinnung von Autoradiogrammen weiterbearbeitet. Ca. drei Viertel der Fälle mit halbjähriger Überlebenszeit wurden verworfen, die Mehrzahl von ihnen, da keine positive Autoradiographie-Antwort der Tecta erreicht war, und einige wegen technischen Mißlingens der Autoradiographie. Zur endgültigen Auswertung gelangten 56 Fälle nach halbjähriger Überlebenszeit und 5 Fälle nach einjähriger Überlebenszeit. Fälle mit halbjähriger Überlebenszeit wurden nach Größe und Lage der Retinaläsionen und zugehöriger Tectumeffekte in Klassen eingeteilt (s.Kap. 3.6.), Fälle mit einjähriger Überlebenszeit dienten als Kontrollen.

Versuchsablauf:

F) Topologischer Aufbau des Projektionssystems einer Teilretina

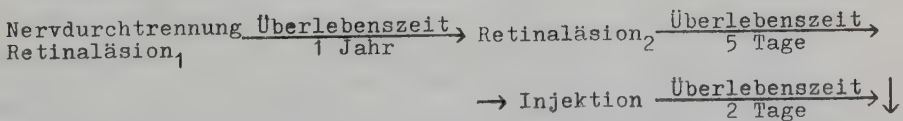
- a) Serie L+L b) Serie LL

Ein Jahr nach kombinierter Retinaläsion und Nervdurchtrennung am Auge links erfolgte eine zweite Läsion im Auge links (Testläsion), mit der Absicht

- a) die zweite Läsion in die andere Augenhälfte zu setzen wie die ein Jahr zuvor erfolgte (L+L), und
 b) die zweite Läsion in dieselbe Augenhälfte, sogar möglichst in dasselbe Gebiet zu setzen, wie die ein Jahr zuvor erfolgte (LL).

5 Tage nach der zweiten Läsion, Testläsion, wurde ^3H -Prolin in die Doppelläsionsaugen injiziert mit anschließender zweitägiger Überlebenszeit der Tiere. Es schlossen sich, wie in den vorhergegangenen Serien, Paraffineinbettung und Autoradiographie der Tecta an. Serie L+L umfaßte 5 Fälle mit positiver Autoradiographie (von 6 Tieren), Serie LL 8 (von 12 Tieren).

Versuchsablauf:

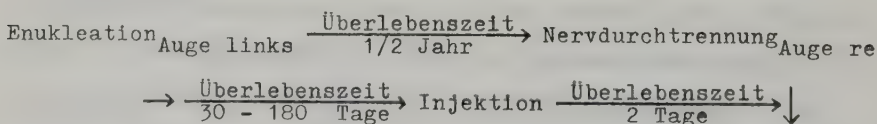


- a) Retinaläsion₂ $\neq$ Retinaläsion₁
 b) Retinaläsion₂ $\cong$ Retinaläsion₁

G) Das retino-tectale Projektionssystem nach kombinierter einseitiger Augenenukleation und Nervdurchtrennung der anderen Seite

Für die Serie G wurden bei 65 Goldfischen nach einseitiger Enukleation (Auge links) nach 1 bis 6 Monaten Überlebenszeit Nervdurchtrennungen rechts durchgeführt und Regenerationszeiten zwischen 45 und 60 Tagen abgewartet, woraufhin dann ^3H -Prolin in das Auge rechts injiziert wurde mit gewohnter Aufarbeitung für lichtmikroskopische Autoradiographie-Gewinnung der Tecta. Bei 32 Versuchstieren (= 50 %) erfolgte eine Regeneration ins contralaterale Tectum. Eine ipsilaterale Markierung zusätzlich zu contralateraler Markierung zeigten 8 Goldfische bezüglich nicht-tectaler Hirnareale, eine ipsilaterale Tectuminnervierung nur 3 Fälle (= 10 % der Fälle mit erfolgter Regeneration).

Versuchsablauf:



H) Wachstum und regenerative Vorgänge in der Retina

a) normales Wachstum b) nach Retinaläsion c) nach Nervdurchtrennung

zu a, b) 20 Tage nach einer Retinaläsion (ohne Nervdurchtrennung) im linken Auge des Versuchstieres wurde ^3H -Thymidin intraperitoneal injiziert. Die Tiere überlebten weitere 7 Tage bzw. 4 Tage, woraufhin beide Augen, Auge links und Auge rechts, zur Paraffineinbettung und Anfertigung von Autoradiogrammen von Schnittserien der Augen gewonnen wurden. 4 Augen links mit siebentägiger Überlebenszeit von insgesamt 16 Versuchstieren erbrachten positive Ergebnisse, während alle Augen rechts als

normale Kontrollen auswertbar waren.

Versuchsablauf:

Auge links 8, 10, 11, 14:

Retinaläsion $\xrightarrow[20 \text{ Tage}]{\text{Überlebenszeit}}$ Injektion ^3H -Thymidin
 $\rightarrow \xrightarrow[7 \text{ Tage}]{\text{Überlebenszeit}} \downarrow$

Auge rechts 8 bis 16:

$\longrightarrow$ Injektion ^3H -Thymidin
 $\rightarrow \xrightarrow[7 \text{ Tage}]{\text{Überlebenszeit}} \downarrow$

Auge rechts 1 bis 7 :

$\longrightarrow$ Injektion ^3H -Thymidin
 $\rightarrow \xrightarrow[4 \text{ Tage}]{\text{Überlebenszeit}} \downarrow$

zu c) Auf eine einseitige Nervdurchtrennung (Auge links) mit anschließenden in unterschiedlichen Versuchsgruppen verschiedenen langen Überlebenszeiten (1, 5 oder 20 Tage) folgte eine intraperitoneale Injektion von ^3H -Thymidin. Die Überlebenszeiten nach Injektion variierten zwischen 2 und 40 Tagen. Die weitere Aufarbeitung zur Gewinnung von Autoradiogrammen wurde mehrfach beschrieben. Insgesamt standen 18 Goldfische für diese Versuchsserie zur Verfügung, wovon bezüglich Auge links 12 als erfolgreich beurteilt werden konnten, bezüglich Auge rechts 16. Die Einteilung in Versuchsgruppen beruhte auf drei verschieden lang gewählten Überlebenszeiten nach Nervdurchtrennung (= x), der variierende Überlebenszeiten nach Injektion von ^3H -Thymidin folgten (= y). Der Vergleich von Retinaserien mit Nervdurchtrennung (Auge links) mit Retinae ohne Nervdurchtrennung (Auge rechts) vor Thymidininjektion geschah an den

erfolgreichen Fällen der Serie.

Versuchsablauf:

Auge links : Nervdurchtrennung $\xrightarrow[\text{x Tage}]{\text{Überlebenszeit}}$ Injektion

$\rightarrow \xrightarrow[\text{y Tage}]{\text{Überlebenszeit}} \downarrow$

Auge rechts: %/. $\longrightarrow$ Injektion

$\rightarrow \xrightarrow[\text{y Tage}]{\text{Überlebenszeit}} \downarrow$

1) Überlebenszeit x nach Nervdurchtrennung: 1 Tag

y: variierende Überlebenszeit nach Injektion von ^3H -Thymidin

<u>Auge links:</u> x	y	<u>Auge rechts:</u>	y
1 +	2		2
1 +	5		5
			10
			13
			15
1 +	20		20
1 +	40 (2x)		40

2) Überlebenszeit x nach Nervdurchtrennung: 5 Tage

y: variierende Überlebenszeit nach Injektion von ^3H -Thymidin

<u>Auge links:</u> x	y	<u>Auge rechts:</u>	y
5 +	2		—
			5
5 +	10		—
5 +	13		13
			25
			40

3) Überlebenszeit x nach Nervdurchtrennung: 20 Tage

y: variierende Überlebenszeit nach Injektion von ^3H -Thymidin

<u>Auge links:</u> x	y	<u>Auge rechts:</u>	y
20 +	5		5
20 +	10		10
20 +	15		15
20 +	20		20
20 +	40		40

III ERGEBNISSE

3.1. Serie A: Normale Morphologie der optischen Axone im Tectum

3.1.1. Der Verlauf der optischen Axone im Tectum

Der Eintritt der optischen Axone ins Tectum geschieht rostral durch den Tractus opticus pars medialis und den Tractus opticus pars lateralis. Die im Querschnitt kreisrunde Form der Halbtracti, die aus vielen Bündeln myelinisierter Axone zusammengesetzt sind, wird nach Eintritt ins Tectum zugunsten einer flächig ausgedehnten Form aufgegeben. Die Dichte der Bündelung löst sich u.a. dadurch auf, daß die medio-laterale Erstreckung des Tectums zunimmt, von ungefähr 1 000 μm rostral auf median 2 000 μm . Nach Erreichen der rostralen Tectumabschnitte steht allen eintretenden Axonbündeln, in seitlich peripherer Position, mehr Platz zur Verfügung, um sich nebeneinander anzuordnen. Die medio-laterale Tectumerstreckung nimmt caudalwärts wieder ab, auf 1 000 μm und kleiner, wobei caudal seitlich nun weniger und kleinere Axonbündel anzutreffen sind.

Von der seitlich peripheren Position im Tectum, wo die Axonbündel zunächst als Halbtracti noch kompakt erscheinen, gliedern sich nach und nach mit jedem weiteren, ein wenig caudaler erfolgten Schnitt, Bündel zur Mitte hin ab, zunächst indem nur Blutgefäße und dünne Gliaausläufer sich zwischen sie schieben. Je weiter einwärts, d.h. zur Mitte der jeweiligen Schnittebene hin, ein Bündel betrachtet wird, desto distinkter erscheint es von seinen seitlichen Nachbarn. (vergl. Abb.2a,b) Die Bündel in caudaleren Schnittebenen in ähnlicher Position werden kleiner und ihr Abstand zum Nachbarn ausgeprägter. Vom jeweils innersten (= mediansten) Bündel einer Schnittebene ziehen individualisierte Axone so, daß sie im Querschnitt zu-

zu Abb. 2 a, b, c, d

Anordnung und Verlauf myelinisierter optischer Axone im Tectum, dargestellt anhand von Tectumquerschnitten

Verteilung myelinisierter Axone im SO

a) rostro-lateral:

Deutlich zeichnet sich die große Menge dicht gedrängter myelinisierter Axone in peripherer Position im SO ab, die rostro-medianwärts mehr und mehr durch Blutgefäße oder Gliaausläufer (s. Pfeilspitze) in große Bündel unterteilt werden

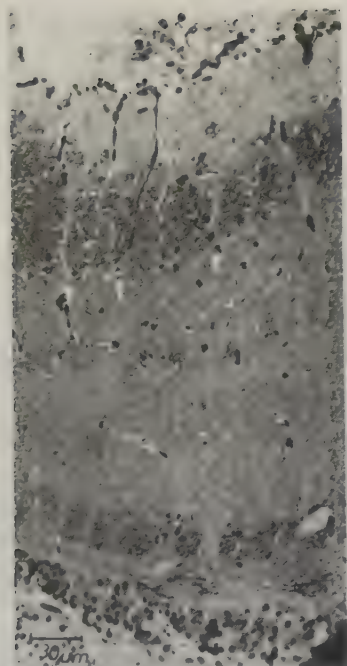
b) rostro-lateral bis median:

Ein Ausschnitt eines weiter rostro-median gelegenen Querschnitts läßt distinkte Bündel myelinisierter optischer Axone im SO erkennen. An diese Bündelzone schließt sich ventral das SFGS an, als das Terminationsgebiet der überwiegenden Anzahl optischer Axone.

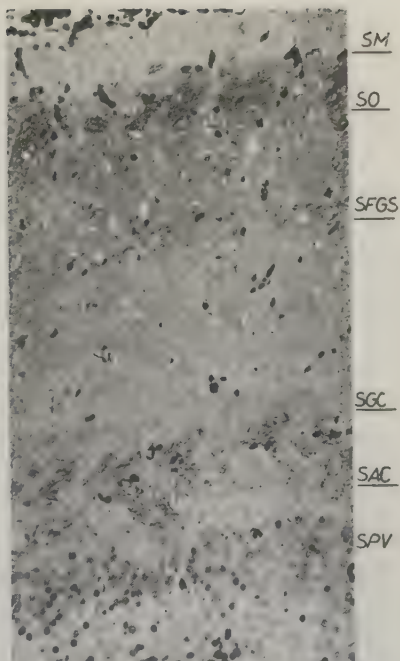
Die Strata des Tectums nach der Bezeichnung von Laufer und Vanégas sind von dorsal nach ventral: Stratum marginale (SM), Stratum opticum (SO), Stratum fibrosum et griseum superficiale (SFGS), Stratum griseum centrale (SGC), Stratum album centrale (SAC), Stratum periventriculare (SPV).

c) Ein Tectumquerschnitt noch im rostralen Drittel, jedoch bereits weiter caudal als a und b, in latero-medianer Position läßt erkennen, daß viele myelinisierte optische Axone der Bündel im Längsschnitt erscheinen, folglich medianwärts streben, wobei individualisierte myelinisierte Axone sich aus dem Verband zu lösen scheinen (s. Pfeilspitze).

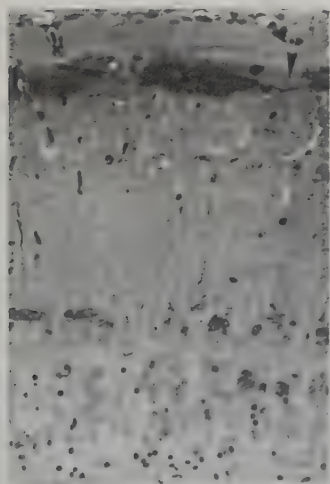
d) Ein Querschnitt im latero-caudalen Tectumbereich zeigt die inzwischen verminderte Anzahl optischer Axone in kleinen Bündeln gruppiert im SO; mit Abnahme der Menge an Axonen vermindert sich die Breite v.a. des SO und lateral des SFGS.



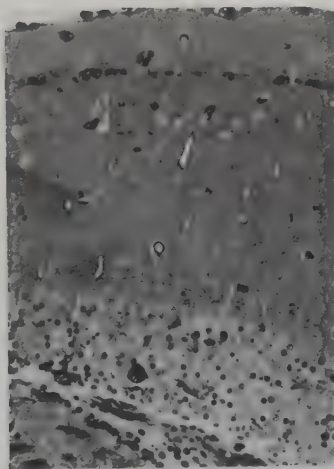
a



b



c



d

Abb.2

nächst halbschräg und zur Schnittmitte hin vorwiegend längs getroffen werden. (vergl. Abb. 2c) In einem späteren Schnitt werden diese Axone ihre Myelinscheide verlieren, sich verzweigen und schließlich Terminalen bilden. Vom jeweils innersten Bündel einer Schnittebene ist die Auflösung der Bündelstruktur nachfolgend (d.h. caudaler) zu erwarten, mit dann beginnender Aufzweigung und späterer Termination. Je weiter caudal ein Tectumschnitt erfolgt, desto weniger Bündel sind in seitlicher Position zu finden, und umso kleiner wird die Anzahl der Axone eines Bündels. (vergl. Abb. 2d)

Der aus Serienschnitten so ermittelte Verlauf der Axone von den Halbtracti und Bündeln bis zur Individualisierung, Aufzweigung und Termination geschieht in höchster räumlicher Ordnung. So scheint die Abfolge der Tectuminnervierung von rostral nach caudal nach einem Prinzip zu erfolgen, in dem es jeweils von der Lage eines Bündels im Äußersten medianen oder lateralen Stratum opticum abhängt, welche Tectumzone die Axone dieses Bündels mit Afferenzen versorgen.

Mit Hilfe dieser Art der Innervierungsabfolge, in der die Position der Axone im Tectum die entscheidende Rolle spielt, kann eine topographische Zuordnung, bzw. eine 'Abbildung' der Retina auf das Tectum erfolgen. Das bedeutet, daß bereits in der Anordnung der Bündel in den Halbtracti festgelegt ist, in welcher Reihenfolge sie bestimmte Tectumgebiete innervieren werden. Denn zwischen Ankunft der Halbtracti und ihrem Eintritt ins Tectum und Einnahme der seitlichen Position der Bündel erfolgt keine Umordnung der Nachbarschaftsbeziehungen, soweit man dies aus den lichtmikroskopischen Serienschnittpräparaten schließen kann.

3.1.2. Der Schichtenaufbau des Tectums

Nach Nissl-Färbung von Semidünnschnitten stellen sich deutlich die sechs Schichten des Tectums dar, die bereits Leghissa (1955) und Laufer und Vanégas (1974) beschrieben und - von dorsal nach ventral - als Stratum marginale, Stratum opticum, Stratum fibrosum et griseum superficiale, Stratum griseum centrale, Stratum album centrale und Stratum periventriculare bezeichnet haben. Diese Abfolge der Schichten bleibt im Wesentlichen im ganzen Tectum erhalten, bis auf eine kleine Abweichung im medio-caudalen und später auch im latero-caudalen Tectum, in dem die tiefen Faserbündel, die das Stratum album centrale (= SAC) bilden, sich allmählich ventral unter die Zellkörperschicht des Stratum periventriculare (= SPV) verlagern.

Die Breite der Strata verändert sich von rostral nach caudal und von medial nach lateral in Abhängigkeit von der Innervierung durch die optischen Axone. Ein Querschnitt durch das mittlere Tectum verdeutlicht die Breite und Größenrelation der Strata untereinander. (vergl. Abb. 2b)

Stratum marginale (= SM) und Stratum griseum centrale (=SGC) verändern sich in ihrer Erstreckung und Erscheinung in rostro-caudaler wie in medio-lateraler Richtung nicht. Den hauptsächlichen Ausgang des Tectums bilden die myelinisierten Axone des SAC, die als mächtige Bündel in der rostro-medialen Tectumhälfte ein Siebtel der Tectumbreite einnehmen, dann in Tectummitte abwärts ziehen, das Tectum verlassend.

Mit Hilfe der lichtmikroskopischen Autoradiographie wird es deutlich, daß weder Stratum opticum (= SO) noch Stratum fibrosum et griseum superficiale (= SFGS) völlig einheitliche optische Innervierung erhalten. Vielmehr zeichnen sich durch die Art der Silberkorn-Verteilung feinere Zonen innerhalb der grob

als SO und SFGS bezeichneten Strata ab, die nach Grafstein (1967) als F_1 , F_2 , F_3 und F_4 bezeichnet werden. Durch eine nicht optisch innervierte, also Silberkorn-freie Zone teilt sich das SO in eine dünne obere F_1 -Schicht und in die hauptsächlich aus myelinisierten Fasern bestehende F_2 -Schicht. Schon mit einfacher Nissl-Färbung wird die Unterteilung des SFGS in eine F_3 - und eine F_4 -Zone sichtbar. Die F_4 -Zone besitzt viele Zellkörper im Vergleich zur Zellkörper-freien F_3 -Zone. Autoradiographisch ist die F_4 -Bande durch eine nicht homogene Silberkornverteilung charakterisiert mit, vom unteren Rand her gesehen, abwechselnd Silberkorn-dichten und fast Silberkorn-freien Keilen. Die Zone F_3 , die sich ventralwärts an F_2 der Stratum opticum anschließt, hebt sich durch eine gleichmäßige Silberkornverteilung deutlich von der F_2 -Zone ab, die sich durch besonders große Silberkorndichten über Bündeln myelinisierter Axone neben geringerer Silberkorndichte in bündelfreien Gebieten auszeichnet. (vergl. Abb. 4a)

Eine zusätzliche dünne Bande optischer Axone befindet sich an der Grenze von SGC und SAC, die eindeutig nur in der medialen Tectumhälfte nachzuweisen ist und wahrscheinlich lateral völlig fehlt.

3.1.3 Stratum opticum und Stratum fibrosum et griseum superficiale als wichtigste optische Terminationsareale

Das SFGS, das sich ventral an das SO anschließt, erscheint als relativ breite Bande mit einer deutlichen Abgrenzung zum ventral angrenzenden SGC. Die Breite des SFGS eines Tectumquerschnittes variiert einzig mit der Breite der Bündel myelinisierter Axone im SO. Dort, wo die Bündel der Axone sehr viel Raum einnehmen, also in den seitlichen Randgebieten der Tecta und dort vor allem rostral, bleibt wenig Raum für Terminationsgebiete des SFGS

zwischen SO und der Grenzlinie zum SGC.(vergl. Abb. 2a)

Je kleiner die Axonbündel des SO werden, desto mehr Fläche steht dem Neuropil des SFGS zur Verfügung, so daß es im medianen Tectumbereich, wo keine Axonbündel hervortreten, bis an die obere Grenze zum SM hinaufreicht und dort eine Breite von 80 bis 100 μm entwickelt. Die Breite des SFGS von rostral nach caudal erscheint in medianen Tectumabschnitten gleichmäßig breit, zwischen 80 und 100 μm , und wird in den medialen und lateralen Randgebieten jeweils schmaler. Die schmalere Zone betrifft nie mehr als ein Fünftel der gesamten medio-lateralen Erstreckung, so daß vier Fünftel des Tectums ein gleichförmig weites SFGS besitzen.

3.1.4. Identifizierung und Verteilung optischer Terminale im Tectum

Ein in Degeneration befindliches Axon hebt sich häufig durch elektronendichte Matrix von normalen Profilen ab. Im elektronenoptischen Bild lassen sich 1 bis 3 Tage nach einer Nervendurchtrennung eine Vielzahl degenerierter optischer Terminale in allen Schichten F_1 bis F_4 des SO und SFGS erkennen, die im lichtmikroskopisch-autoradiographischen Bild als Schichten höchster Silberkorn-Dichte, also optisch innervierte Zonen beschrieben wurden. Die höchste Dichte an Terminalen besteht in den Zonen F_3 und F_4 des SFGS, neben einer geringeren Anzahl degenerierter Profile zwischen den Bündeln myelinisierter Axone im SO.

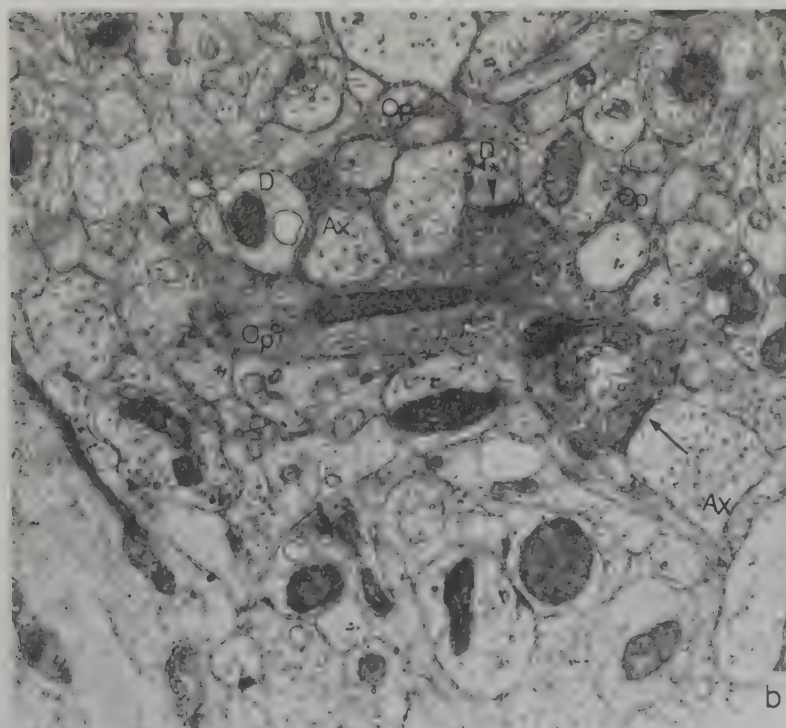
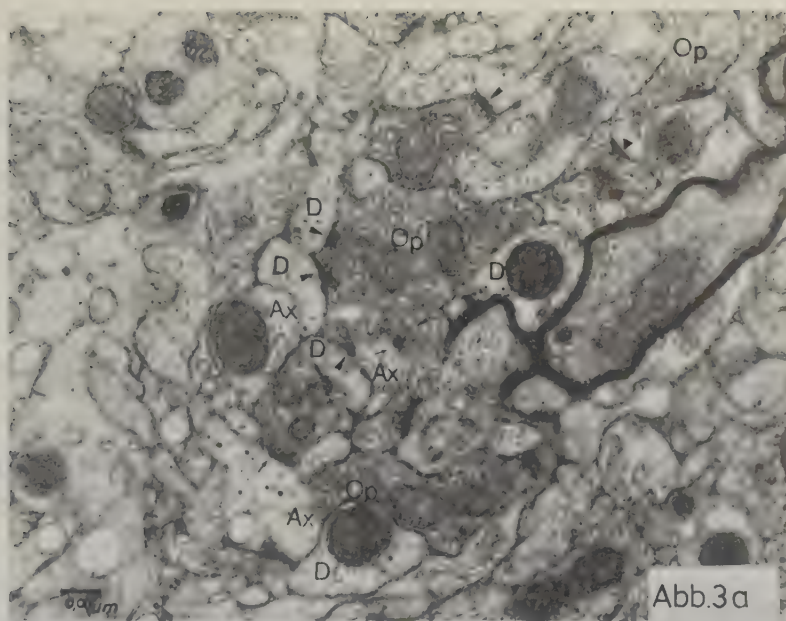
1 bis 2 Tage nach ENUKLEATION durchlaufen im contra-lateralen Tectum bestimmte große, Vesikel enthaltende Endigungen diesen Degenerationsprozeß. Mit fortschreitender Degeneration erscheinen diese Profile geschrumpft und in enger Nachbarschaft zu Gliaprofilen, und sind 4 bis 6 Tage nach ENUKLEATION nur

noch vereinzelt aufzufinden. Fast gleichzeitig setzen Degenerationsprozesse nahezu aller myelinisierter Axone in SO und der meisten in SFGS ein.

Die Degenerationsprozesse, die verlässlich im Tectum einer contralateralen Augenenuklation folgen, erlauben es, diese degenerierenden Endigungen als Terminale optischer Axone anzusprechen. Die solchermaßen identifizierten optischen Terminale lassen sich besonders gut in eintägigen Degenerationsstadium, aber dann auch im normalen Tectum durch ihr typisches Erscheinungsbild wiedererkennen und näher charakterisieren. Sie zeichnen sich durch ihre unregelmäßige, bulbusartige Form aus. Sie enthalten viele ovoide Vesikel verschiedener Größe und zusätzlich wenige dense-core-Vesikel. Große 'bananenförmige' Mitochondrien mit lockeren Cristae sind als typisch für optische Terminale anzusehen. Synaptische Kontakte weisen auf eine Glomerulus-artige Beziehung mit weiteren axonalen und dendritischen Profilen des Neuropil hin. (vergl. Abb.3a) In Abb.3 sind diese Profile mit Ax und D bezeichnet. Optische Terminale (= Op) sind praesynaptisch zu D und Ax, und Ax ist wiederum praesynaptisch zu Op, und ebenso zu D.

3.2. Versuchsserie B: Die Regeneration des retino-tectalen Systems

Nach einer einseitigen Durchtrennung des Nervus opticus erblindet das Tier für einige Zeit auf dem entsprechenden Auge. In den ersten 4 Tagen zeigt das Auge äußerlich deutliche Folgen eines Eingriffs. Das Auge steht vor, und das umgebende Bindegewebe erscheint geschwollen. Nach wenigen Tagen bereits unterscheidet es sich von außen nicht mehr von einem normalen Auge. Allerdings reagiert das Tier auf optische Reize auf der



zu Abb. 3 a, b

Ausschnitt aus dem Stratum fibrosum et griseum superficiale

a) eintägiges Degenerationsstadium eines normalen Tectums

b) anderthalbtägiges Degenerationsstadium eines durch regenerierte Axone innervierten Tectums

a) Ein großes, ausgedehntes optisches Terminale (Op) mit pleiomorphen Vesikeln und Mitochondrien mit lockeren Cristae steht in praesynaptischer Beziehung mit dendritischen Profilen (D) (s. Pfeilspitze) und einem axonalen Profil (Ax) (s. Pfeil).

b) Ein optisches Terminale eines regenerierten optischen Axons erscheint weniger ausgedehnt als in a und enthält deutlich hervortretende fibrilläre Strukturen und schmale Vesikel-enthaltende Ausläufer. Die zwei synaptischen Bezüge des optischen Axons sind auch hier zu erkennen: die Synapse vom optischen Axon auf ein dendritisches Profil (D) (s. Pfeilspitze) und von demselben optischen Profil (Op) auf ein Profil eines anderen Axons (Ax) (s. Pfeil). Synaptische Beziehungen zwischen Axontyp Ax und D sind mit einem kleinen ▲ gekennzeichnet.

verletzten Seite noch nicht. Erst etwa 30 Tage nach der Nervdurchtrennung erweist sich im Verhaltenstest nach Zerstörung der Sehfähigkeit des bisher gesunden Auges, daß das Tier zur Farbunterscheidung fähig ist (Stürmer, 1975).

3.2.1. Zeitlicher Verlauf der Regeneration der retino-tectalen Verbindung

Innerhalb weniger Tage nach einer Nervdurchtrennung muß von den Ganglienzellen der Retina aus eine Neubildung des axonalen Fortsatzes erfolgen, denn durch die Nervdurchtrennung geht die Verbindung zum distalen Teil des Axons verloren. Die regenerierenden Axone erreichen das Tectum über den Tractus opticus pars medialis und den Tractus opticus pars lateralis und ziehen zuerst in die seitlichen rostralen Tectumbereiche, also die Gebiete, die den Halbtraktbereichen räumlich am nächsten liegen. Der allgemeine weitere Wachstumsmodus richtet sich für bestimmte Axone durch die Halbtracti caudalwärts, während bestimmte andere Axone median einwärts ziehen, so daß mit immer weiterem Vordringen der Axone in periphere caudale Richtung auch mehr Axone in rostro-zentralen bis median-zentralen Tectumbereichen auftreten. So ist vor vollständiger Reinnervation des Tectums zwischen 20. und 30. Tag ein noch uninerviertes caudales Tectum vorzufinden, während im rostralen medianen Tectum eine dem Normalzustand ähnliche dichte Innervierung in allen wesentlichen Zonen des SO und SFGS anzutreffen ist, das mittlere Tectum bis auf die zentralsten Gebiete reinnerviert ist und das caudale Tectum nur seitliche, traktnahe Faserausbreitung zeigt. (vergl. Abb. A1u.4b,c) Bei schonender Nervdurchtrennung ist eine vollständige Reinnervation durchschnittlich mit dem 30. Tag erreicht. Die Zwischenstadien der Regeneration

zu Abb. 4 a, b, c

Die Regeneration optischer Axone

- a) Darstellung der Silberkorn-Verteilung eines Tectumquerschnitts nach Regeneration nach Autoradiographie im Dunkelfeld

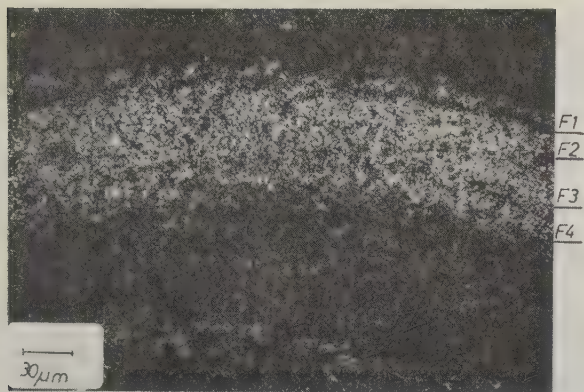
Die Strata F_1 , F_2 und F_3 , und F_4 werden sichtbar.

- b) Die Faserverteilung rostral bei beginnender Regeneration (ca. Tag 13 bis 15) im Tectumquerschnitt nach Autoradiographie im Dunkelfeld

Regenerierte Fasern befinden sich in diesem Stadium nur in den lateralen und medialen Randbereichen des Tectums an zwei Schnittebenen von rostral nach rostro-median.

- c) Fortgeschrittenes Regenerationsstadium, ca. ab Tag 20

Die Reinnervierung der einen Tectumhälfte erscheint fast vollständig, während die der anderen Tectumhälfte noch unvollständig ist, gezeigt an zwei verschiedenen Schnittebenen von median nach caudal.



a

Abb. 4



b



c

vom 10. bis 30. Tag variieren von Tier zu Tier, so daß keine allgemeingültigen definierten Zeitangaben über die Innervationsstufen möglich sind.

Ein wichtiger Befund ist ferner, daß die Reinnervierung über beide Halbtracti nicht synchron geschehen muß. So können z.B. die Axone, die über einen medialen Halbtrakt eingetroffen sind, bereits bis zur Tectummitte vorgedrungen sein, während die Axone des lateralen Halbtraktes nur rostral seitlich sichtbar sind, also gerade das Tectum erreicht zu haben scheinen. Für den umgekehrten Fall gilt dasselbe: Die Innervierung über einen lateralen Halbtrakt kann weiter fortgeschritten sein als die des medialen Halbtraktes. Es besteht somit keine regelmäßig bevorzugte schnellere Innervation über einen der Halbtrakte, und es scheint jeder in gewisser Weise unabhängig vom anderen zu sein. Diese Unabhängigkeit der Halbtrakte voneinander zeigt sich später wieder bei der Regeneration der Axone, die nur von bestimmten Retinabezirken nach Retinaläsion (Serie E) ausgeht.

3.2.2. Verteilung regenerierter optischer Axone und Identifikation regenerierter optischer Terminale

Die Verteilung der optischen Fasern in einem Tectum eines Tieres mit regeneriertem Nervus opticus ist lichtmikroskopisch-autoradiographisch nicht von der Innervierung eines normalen Tectums zu unterscheiden. Alle Schichten des SO und SPGS zeigen Silberkorndichten und -verteilung wie das Tectum eines normalen Tieres.

Nachdem die lichtmikroskopische Übereinstimmung zwischen normalem und regeneriert innerviertem Tectum so groß ist, erhebt sich die Frage, ob die in die Strata F_1 bis F_4 zurückgekehrten Fasern synaptische Verbindung wiederaufgenommen haben,

was eine echte 'Reinnervation' des Tectums darstellt. Das positive Ergebnis des Verhaltensexperimentes legte diesen Schluß schon nahe. Eine Evidenz erfolgte auf elektronenmikroskopischer Ebene: in einem Tectum mit mehr als dreißigtägiger Überlebenszeit nach Nervdurchtrennung erweist sich im elektronenmikroskopischen Bild, daß SO und SFGS viele große Terminale mit ovo-iden Vesikeln und den typischen großen Mitochondrien enthalten, und daß diese, als Endigungen des Nervus opticus im Degenerationsexperiment identifizierten Terminale in synaptischen Kontakten mit den aus vorausgegangenen Untersuchungen bekannten Profilen stehen. (vergl. Abb. 3b, mit D-Profilen und Ax-Profilen)

Eine direkte Evidenz, daß diese axonalen Endigungen im Tectum die Terminalen des contralateralen Nervus opticus sind, erbrachte das Doppeldegenerationsexperiment. In dieser Teils-erie wurden zwei methodische Ansätze gleichzeitig genutzt, intraokulare Injektion von ^3H -Thymidin zwischen 17 und 50 Tagen nach Nervdurchtrennung des Nervus opticus, und Enukleation des Auges 1.5 Tage nach Injektion. Autoradiogramme von Semidünnschnitten bestimmter Bereiche des Tectums zeigten an, ob regenerierte optische Axone bereits bis in einen bestimmten Abschnitt vorgedrungen waren oder nicht. Zu Semidünnschnitten, die positive Autoradiogramme lieferten, wurden Parallel-Ultradünnschnitte angefertigt und im elektronenmikroskopischen Bild auf degenerierende optische Axone untersucht. Folgte eine Enukleation des Auges, dessen Nervus opticus durchtrennt worden war, so degenerierten eben solche axonale Endigungen, wie im Normaltier nach Enukleation, was sie als Terminale des regenerierten Nervus opticus auswies. (vergl. Abb. 3b) Alte, von der ersten Nervdurchtrennung stammende Degeneration und frische,

von der Enukleation 1.5 Tage zuvor stammende Degenerationerscheinungen konnten leicht voneinander unterschieden werden: Alte Degeneration betraf vor allem myelinisierte Axine des SO, soweit die Reste der Axonbündel noch nicht abgebaut waren. Terminale waren, wenn keine Regeneration erfolgt war, nach so langer Degenerationszeit von 17 Tagen und mehr keine mehr vorhanden. Degenerationerscheinungen junger optischer Terminale in erfolgreichen Regenerationsfällen mit positiver Autoradiographie, traten vor dem Hintergrund alter Degeneration auf.

In Präparaten mit positiver lichtmikroskopischer Autoradiographie konnten in elektronenmikroskopischen Parallelschnitten stets degenerierte optische Terminale aufgefunden werden. Präparate ohne positive Autoradiographie ließen im Elektronenmikroskop keine optischen Terminalen erkennen, was eingehender Kontrolle unterlag.

Diese Untersuchung ließ den Schluß zu, daß immer dort, wo eine positive Autoradiographie erzielt werden konnte, optische Terminale vorhanden seien. Diese Korrelation erlaubte es, in allen weiteren nur autoradiographisch untersuchten Tecta von erfolgter 'Reinnervation' des Tectums zu sprechen, und eine erhöhte Silberkorndichte im SFGS grob mit der Verteilung von Terminalen gleichzusetzen.

3.3. Versuchsserie C: Topologischer Aufbau des retino-tectalen Projektionssystems (Methodentest)

Mit einer definierten Retinaläsion (ohne Nervdurchtrennung) im Auge eines normalen Goldfisches und kurzzeitig darauf folgender Injektion von ^3H -Prolin sollten im Tectum bestimmte Störungen im Innervationmuster erzielt werden, denn ein be-

trächtlicher Teil der optischen Afferenzen sollte degenerieren. Wenn dieser Versuchsansatz über eine akute Retinaläsion ohne Nervdurchtrennung geeignet ist, eine existierende retinotopische Beziehung nachzuweisen, so sollte im Tectum ein in Größe und Lage der Retinaläsion entsprechender denervierter Bereich entstehen, der sich durch die hier angewandte Autoradiographie als nicht markiertes Areal nachweisen lassen sollte.

Mit denervierten Tectumarealen nach einer akuten Retinaläsion läßt sich mit der autoradiographischen Methode bestätigen, daß in einem normalen Goldfisch eine retinotopische Beziehung zwischen Retina und Tectum existiert. Es zeigt sich, daß Zerstörung bestimmter Ganglienzellen im günstigen Fall sich im Tectum recht präzise darstellt. (vergl. Abb. A2, A3 und 5 a und b)

Nach einer dorsalen Retinaläsion zeichnet sich ein denervierter Tectumbereich im lateralen Halbtectum ab, dessen Ausmaß von der Größe der Retinaläsion abhängt. (vergl. Abb. A2 , 611 Auge rechts, Tectum links; 613 Auge rechts, Tectum links und 615 Auge links, Tectum rechts)

Entsprechend entsteht ein Denervationseffekt im medialen Halbtectum nach einer ventralen Retinaläsion. (vergl. Abb. A3 618 Auge links, Tectum rechts)

Eine nasale Läsion hat ein denerviertes caudales Tectumareal zur Folge, wobei eine dorso-nasale Läsion ihren Ausdruck im medio-caudalen Tectum findet, (vergl. Abb. A3 , 620 Auge links, Tectum rechts) und eine naso-ventrale Läsion im caudo-medialen Tectum. (vergl. Abb. A3 , 618 Auge links, Tectum rechts; 610 Auge links, Tectum rechts) Einer nasalen Läsion auf der Grenze zwischen dorsaler und ventraler Retinahälfte

folgt ein denervierter caudaler Bereich beider Tectumhälften. (vergl. Abb. A2 , 616 Auge rechts, Tectum links)

Eine temporale Retinaläsion, temporo-dorsal oder auf der Grenze zwischen dorsaler und ventraler Retinahälfte, spiegelt sich in einem denervierten rostro-lateralen Tectumbereich wider, (vergl. Abb. A2 , 617 Auge rechts, Tectum links; 621 Auge links, Tectum rechts) bzw. im rostralen Tectum, medial und lateral. (vergl. Abb. A2 , 612 Auge links, Tectum rechts; 612 Auge rechts, Tectum links) Entsprechend sollte eine temporo-ventrale Läsion sich im medio-rostralen Tectum abzeichnen; dazu liegen keine Fälle vor.

Nach sehr großen Läsionen existieren entsprechend der Restretinabereiche nur kleine innervierte Tectumbereiche. (vergl. Abb. A3 , 619 Auge rechts, Tectum links; 616 Auge links, Tectum rechts)

Einige Retinaläsionen korrelieren bezüglich ihrer Größe nicht mit entstandenen Tectumeffekten. (vergl. Abb. A4 , 611 Auge links, Tectum rechts; 613 Auge links, Tectum rechts; 614 Auge links, Tectum rechts; 617 Auge links, Tectum rechts; 619 Auge links, Tectum rechts)

Nie sind denervierte Tectumareale kleineren Ausmaßes als die Retinaläsion, häufig aber sind die Tectumeffekte ausgedehnter mit Ausfall der Markierung über größere Gebiete als dem Ausfall bestimmter Ganglienzellen direkt zuzuschreiben wäre. Als Grund dafür ist anzunehmen, daß durch die Läsion im Auge nicht nur Axone der zerstörten Ganglienzellen degenerieren, sondern auch zur Papilla strebende Axone aus anderen Retinagebieten verletzt werden. Je weiter zentral, in Papillanähe die Läsion geschah, umso mehr konnte sie Axone aus nicht zerstörten Retinagebieten treffen, mehr als bei einer in der

zu Abb. 5 a, b, c, d

Querschnitte des mittleren Tectumbereichs radioaktiv markierter Präparate im Dunkelfeld

a)
b) Darstellung der Tecta aus Serie C

Die Innervierung durch optische Axone nach einer Retinaläsion bleibt im Normalfall ausschließlich auf ein Halbtectum beschränkt, das der nicht verletzt gebliebenen Retina entspricht. Deutlich sichtbar ist der abrupte Abfall normal dichter Innervierung in SO und SFGS zu uninnervierten Bereichen des SFGS.

a) Tectum rechts 618 mit normaler Innervierung im lateralen Tectumbereich nach ventraler Retinaläsion

b) Tectum rechts 615 mit normaler Innervierung im medialen Tectumbereich nach dorsaler Retinaläsion

c) Tectum 715 der Serie D

Die Innervierung des Tectums ist peripher lateral vermindert. Das nach Regeneration des Nervus opticus reinnervierte Tectum zeigt medial normale, lateral peripher verminderte Innervierungsdichte.

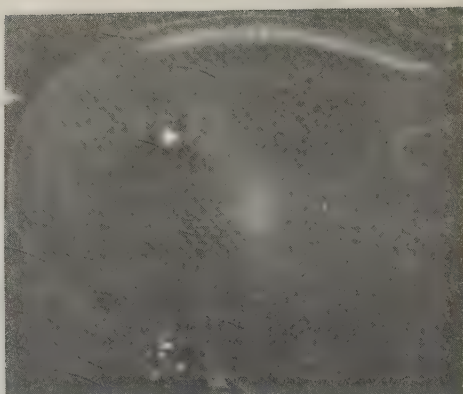
Nach dreimonatiger Regeneration des Nervus opticus und einer Testläsion in der dorso-nasalen Retina zeigt sich im mittleren Querschnitt des Tectum 715 eine mediale, median-mediale normale Innervierungsdichte und peripher lateral eine verminderte Innervierungsdichte.

d) Tectum L+L 17 der Serie F

Im Tectumquerschnitt zeigt sich ein Wechsel von vermindelter zu dichter und erneut vermindeter Innervation als Folge einer Retinadoppelläsion (vergl. Kap. 3.6.). Das lateral peripher vermindert innervierte Gebiet gleicht der Innervierung im entsprechenden Gebiet des Tectum 715, c.

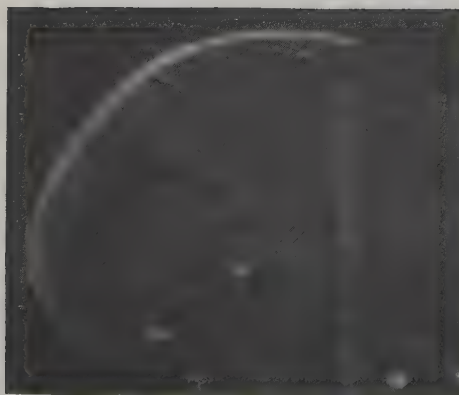


a

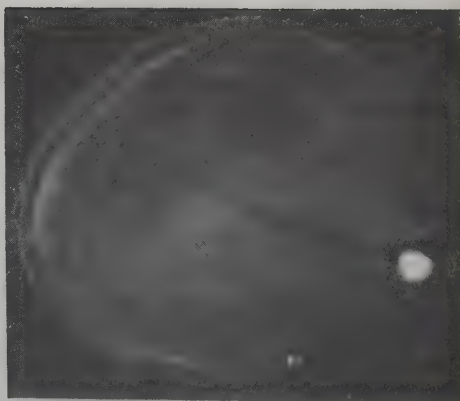


b

Abb. 5



c



d

Peripherie gelegenen Läsion, wo weniger Axone anderer Retinagebiete vorbeiziehen. Alle peripheren Läsionen ohne Verletzung der Papilla-nahen Gebiete zeichnen sich als größenmäßig korrelierende denervierte Tectumareale aus.

So konnte gezeigt werden, daß die von vielen Autoren implizierte Retinotopie der normalen retino-tectalen Verbindung sich mit den hier verwendeten Methoden darstellen läßt. Dies war insofern von Bedeutung, da Retinaläsion und Ausnutzung des intraaxonalen Transports von radioaktiv markierten Aminosäuren durch Axone unverletzter Ganglienzellen in allen folgenden Versuchen ein immer wiederkehrender Eingriff bzw. Methode ist.

Diese Kombination von Retinaläsion und 5 Tage später folgender Injektion wird im folgenden als 'Testläsion' bezeichnet.

3.4. Versuchsserie D: Topologischer Aufbau des regenerierten retino-tectalen Systems

Es sollte möglich sein, mit der gleichen Methode wie in C die Frage zu klären, ob im regenerierten retino-tectalen System die Projektion der Retina auf das Tectum ebenso retinotopisch erfolgt, wie im Normaltier. In Versuchsansatz D wurde drei Monate nach einer Nervdurchtrennung eine Retina-Testläsion durchgeführt.

Anhand der vier erfolgreichen Beispiele (715, 718, 720 und 722) kann es nicht gelingen, eine vollständige Projektion des regenerierten retino-tectalen Systems zu erbringen, und aus Zeitmangel konnte die Serie nicht ergänzt werden. Auch ist es nicht möglich, im Vergleich mit ähnlichen Retinaläsionen geringe Größendifferenzen und Verschiebungen des Projektionsgebietes zwischen den Tectumeffekten eines Normaltieres und de-

nen eines regenerierten Tieres zu erarbeiten. Nur prinzipielle grobe Abweichungen sollten trotz geringer Anzahl der Fälle erkannt werden können.

Als Folge der Testläsion tritt nicht wie in Serie C ein völlig denerviertes Tectumareal auf. In einem, mit der Retinaläsion wohl lagemäßig korrelierenden Tectumareal erscheint eine schwache, aber durchgängige Innervierung, die sich deutlich von der normal erscheinenden Innervierungsdichte der umgebenden Tectumbereiche abhebt. Die Grenzen zwischen schwach innervierten und normal innerviert erscheinenden angrenzenden Gebieten sind deutlich, aber nicht scharf bzw. abrupt, wie in Serie C. (vergl. Abb. A5)

715 zeigt einen umgrenzten latero-caudalen Tectumeffekt als Folge der dorso-nasalen Retinaläsion, der sich als schwach innerviertes Areal darstellt. (vergl. Abb. 5c)

718 mit temporaler Läsion mit großem dorsalen Anteil erscheint lateral und medio-rostral schwach innerviert, dem medien-medial aber bald eine durchgehende Innervierung folgt.

Ventrale Retinaläsionen in 720 und 722 bilden sich als begrenztes, schwächer innerviertes Gebiet in der medialen Tectumhälfte ab. Ein geringer zusätzlicher naso-dorsaler Läsionsanteil in 722 wirkt sich im latero-caudalen Tectum aus. Ein rostro-lateraler Tectumeffekt in 720 könnte von einer nicht beabsichtigten Verletzung von Axonen anderer Retinagebiete herrühren, da die Läsion in 720 bis an die Papilla hinaufreicht (vergl. Diskussion Serie C).

Anhand dieser Beispiele sind folgende Aussagen möglich - zumal sie in einem späteren Versuchszusammenhang in Serie F in gewissen Aspekten Unterstützung erfahren: Die Tectumeffekte

als Folge der Retinaläsionen stehen bezüglich der Lageverhältnisse nicht in Widerspruch zu den Ergebnissen der Serie C und bestehen ähnlich wie in C in einer Abnahme der Innervationsdichte in einem umgrenzten Areal.

Die in allen Fällen auftretende schwache Innervierung könnte als Abweichung bzw. systematische Ungenauigkeit der Projektion regenerierender Fasern ins Tectum betrachtet werden, wonach anzunehmen ist, daß keine solche, dem Normalfall entsprechende strikte Retinotopie der Beziehung zwischen Retina und Tectum nach einem Regenerationsprozeß verwirklicht sein kann.

3.5. Versuchsserie E: Das retino-tectale Projektionssystem nach kombinierter Retinaläsion und Nervdurchtrennung

Während bei der einfachen Regeneration nach Nervdurchtrennung die beiden 'Partner', deren Verbindung unterbrochen wurde, sich als zwei unverletzte Teilsysteme gegenüberstehen, und die Neuverknüpfung der Teilsysteme im Grunde nur ein Wiederherstellen der alten Ordnung bedeutet, schafft die Kombination von Retinaläsion und Nervdurchtrennung andere Größenverhältnisse zwischen den Partnern des regenerierenden Systems: Die Retina wird verkleinert, das Tectum bleibt unverändert. Erfolgt Regeneration, so empfängt nun das Tectum nur eine Teilmenge der Axone der Retina, mit der vor dem Eingriff eine ungestörte vollständige Beziehung bestand. Da nun nicht die Menge der Fasern gleichmäßig ausgedünnt wurde (so als wäre z.B. etwa jede zweite Ganglienzelle zerstört worden), sondern der Verlust an Fasern von einem klar umgrenzten Bereich der Retina ausgeht, steht dem intakten Teilsystem Tectum ein deformiertes Teilsystem Retina gegenüber, ein Retinafragment. Umgekehrt:

Eine solche Teilretina steht einem im Verhältnis zum Ausgangszustand zu großem Tectum gegenüber. Wie sich nun eine verkleinerte Retina gegenüber einem Tectum normaler Größe verhält, sollten die Versuch der Serie E erhellen.

Jede Läsion unterscheidet sich in Ausmaß und Form von der anderen. Trotz der Individualität jedes Einzelfalles konnten Versuchstiere, in denen der Ort und das Ausmaß der Läsion in etwa übereinstimmten, zusammengefaßt werden, um so aus der Vielfalt der Einzelfälle strukturelle Gemeinsamkeiten darstellen zu können.

3.5.1. Große Retinaläsionen und ihre Tectumeffekte

a) dorsale und ventrale Läsionen

Wenn eine Läsion nach halbjähriger Überlebenszeit eine halbe dorsale oder ventrale Retina betrifft, so bleibt die mediale bzw. laterale Tectumhälfte im Wesentlichen uninnerviert.

Die Auswirkungen von Halbretinaläsionen, dorsal oder ventral, beschränken sich auf die entsprechende mediale oder laterale Tectumhälfte, d.h. auf einen Bereich, der von einem Halbtrakt, entweder dem Tractus opticus pars lateralis oder dem Tractus opticus pars medialis, versorgt wird. (vergl. Abb. A6, Abb. 6c ventral: 372, 689, 690; dorsal: 347, 335, 628)

b) nasale Läsionen

Eine nasale Läsion der Retina weitete sich im medialen wie lateralen caudalen Tectum so aus, daß - bei einer Halbretinaläsion - ca. ein Drittel des caudalen Tectums uninnerviert bleibt. Dieser uninnervierte Bereich stellt sich aber nicht, wie im dorsalen/ventralen Fall, mit rostro-caudal ziehender Grenze, hier als geradlinige medio-laterale Grenzlinie dar. Vielmehr bricht die seitliche Innervation eher ab als die der

mittleren Tectumzonen. Da seitlich medial und lateral normalerweise die Faserbündel verlaufen, die die caudalen Tectumgebiete versorgen, und diese von der nasalen Retina stammenden Fasern fehlen, bleibt dieser Bereich des Stratum opticum ohne Innervierung. Auch geht der Übergang von innerviertem Tectumbereich zu nicht-innerviertem nicht abrupt, sondern graduell. Es entsteht eine Zone schwächerer Innervation zwischen dem caudal gelegenen uninnervierten und weiter rostral dichten, normal innervierten Tectum. (vergl. Abb. A9 , 334, 349, 351) Gebiete der dichtesten Innervierung sind nach nasaler Verletzung, d.h. bei unverletzter temporaler Retina, rostrale Tectumareale. Diese Verteilung der Innervierung gilt auch für kleinere nasale Läsionen, wobei der Verlauf der Grenze zwischen dicht und dünn innerviert von der Größe der Restretina und von der Lage der Läsion abhängt. (vergl. Abb. A11 , 323, 473) Geometrisch betrachtet bedeutet dies, daß die Größe der Retinaläsion bei nasalen Verletzungen nicht mit dem völlig uninnervierten Tectumgebiet korreliert, sondern größer ist.

Umgekehrt nimmt die Projektion der Restretina weniger normal innerviertes rostrales Tectum ein.

Aus diesen Größenvergleichen zwischen unverletzter Retina und ihren theoretischen Projektionsgebieten und den (tatsächlich) reinnervierten Projektionsgebieten im Tectum zeigt sich deutlich, daß eine strenge topologische Zuordnung wie die des Normalfalles nicht verwirklicht sein kann.

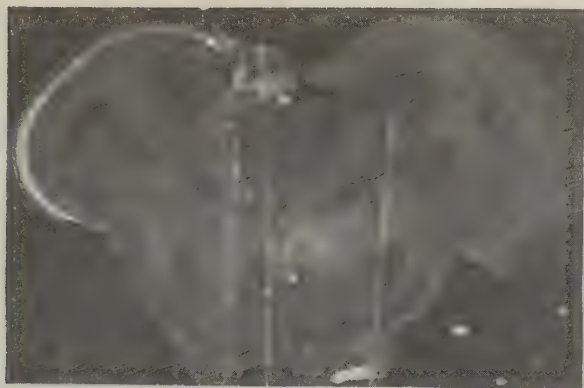
c) temporale Läsionen

Die Reinnervierung des Tectums durch eine nasale Halbbretina, also nach großer temporaler Läsion, läßt keinerlei Größenkorrelation zwischen innervierter Tectumsfläche und Größe der Läsion wiedererkennen. Für den Fall der Wiederherstellung der

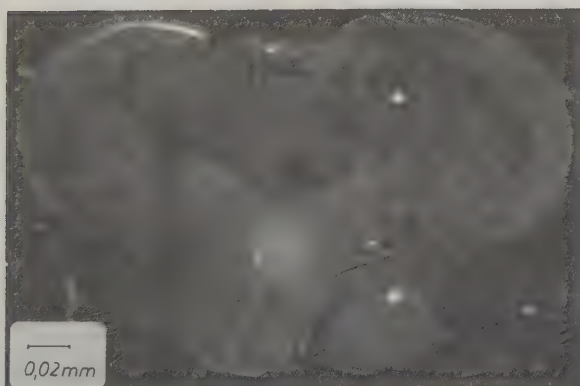
zu Abb. 6 a, b, c

Querschnitte Goldfischgehirne, mit radioaktiv markierten Tecta im Dunkelfeld

- a) Gehirn 667 der Serie B in einem mittleren bis caudalen Querschnitt bezüglich des Tectums
Tectum rechts erscheint medial verdünnt, lateral normal dicht innerviert nach ventraler Retinaläsion und ^3H -Prolin-Injektion ins Auge links.
- b) Gehirn 685 der Serie E in einem mittleren Querschnitt bezüglich des Tectums
Tectum rechts erscheint lateral kaum innerviert, median-medial schwach und medial dicht innerviert nach dorso-nasaler Retinaläsion und ^3H -Prolin-Injektion ins Auge links.
- c) Gehirn 689 der Serie E in einem rostralen Querschnitt bezüglich des Tectums mit radioaktiver Markierung beider Tecta nach ^3H -Prolin-Injektion
Tectum rechts erscheint lateral normal dicht innerviert, medial kaum innerviert nach ventraler Halbretinaläsion, und Tectum links ohne Retinaläsion des Auges rechts als Kontrolltectum durchgehend normal innerviert.
Hier wird die normale Stratifizierung der optischen Innervationsschicht deutlich, sowie nicht-tectale optisch innervierte Nuclei.



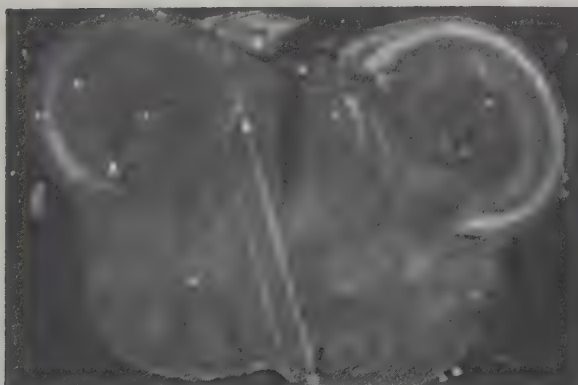
a



0,02mm

Abb.6

b



c

alten retinotopischen Beziehungen wäre ein uninnerviertes rostrales Halbtectum und ein normal innerviertes caudales Tectum zu erwarten. Statt dessen ist das rostrale Tectum dünn, aber gleichmäßig mit Fasern wiederbesetzt. Kaum merklich vollzieht sich caudalwärts ein Übergang zu größerer Faserdichte, ohne jedoch je eine normale Dichte zu erreichen. Eine klare Grenze - wie sie im Auge zwischen verletzt und unverletzt existiert - spiegelt sich im Tectum nicht wider; im Gegenteil, jede Art von Grenze scheint aufgehoben. (vergl. Abb. A9, 14, 627, 629, 660, 368 zwischen temporo-ventral und temporal und Abb. 7c)

Es herrschen zwischen nasaler und temporaler Retinaläsion offensichtlich nicht die Äquivalenzverhältnisse wie zwischen dorsaler und ventraler Läsion.

Während nach einer nasalen Verletzung stets ein uninnervierter Tectumbereich und ein weniger dichter Übergangsbereich bis zu normaler rostraler Innervierung angetroffen werden konnte, gelten für eine temporale Verletzung nicht etwa die umgekehrten Verhältnisse - wie es für die dorso-ventralen Effekte zutrifft. Vielmehr entsteht ein völlig neuer Reinnervationsmodus, der von der ehemals herrschenden Anordnung nichts wiedererkennen läßt. Nach besonders großen temporalen Läsionen erscheint eine äußerst verdünnte, schwer zu identifizierende Reinnervation des Tectums. (vergl. Abb. A 14, 350, 364)

3.5.2. Kleine dorsale oder ventrale Retinaläsionen mit ausgedehnten Tectumeffekten

Nach kleinen dorsalen Sektorläsionen, die nicht mehr als ein Zehntel der Retinafläche betreffen müssen, ist als Folge die Innervierung der lateralen Tectumhälfte fast in ihrer gesamten

rostro-caudalen Ausdehnung verdünnt. Im Vergleich dazu scheint die mediale Tectumhälfte mit Fasern der ventralen Retina völlig normal innerviert. Auch mit zunehmender dorsaler Läsionsgröße entsteht kein uninervierter Bereich im Tectum, der der Sektorläsion der Retina entspräche. Die Größe des entfernten Retinaausschnittes hat lediglich einen Einfluß darauf, um wieviel mehr die laterale Tectumhälfte gegenüber der medialen verdünnt erscheint. (vergl. Abb. A8 , 494, 620)

Dieselben Verhältnisse gelten für ventrale Retinasektorläsionen: Je größer der entfernte Sektor der ventralen Retinahälfte ist, desto dünner innerviert ist die mediale Tectumhälfte im Vergleich zur lateralen normalen Hälfte. (vergl. Abb. A7 , 336, 370, 484, 485, 632, 634)

So wird also eine kleinere Retinaläsion der dorsalen oder ventralen Halbbretina im Tectum nicht als entsprechender uninervierter Bereich im lateralen oder medialen Halbtectum abgebildet. Eine regelhafte Zuordnung von Läsion und Tectumeffekt besteht darin, daß die der verletzten Retinahälfte entsprechende Tectumhälfte als Ganzes betroffen wird, indem eine homogen verdünnte Innervierung in dieser Tectumhälfte auftritt, während die nicht entsprechende Hälfte normal erscheint.

Die Projektion der Fasern der dorsalen Retina im normalen retino-tectalen System über den Tractus opticus pars lateralis ins laterale Tectum und entsprechend von der ventralen Retina über den Tractus opticus pars medialis ins mediale Tectum scheinen auch hier in diesen dorsal-lateralen, ventral-medialen Beziehungen gewahrt zu bleiben.

zu Abb. 7 a, b, c, d

- a) } Tectum rechts 666 der Serie E
b) }

Querschnitt in mittlerer und caudaler Tectumebene

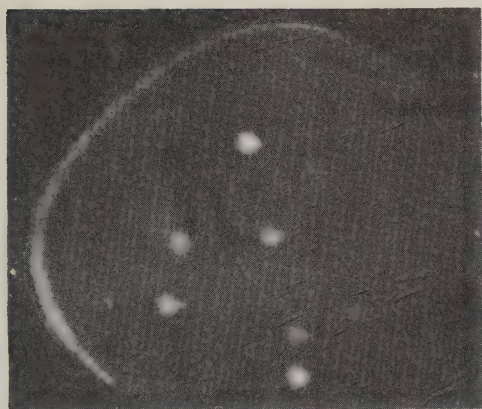
Die medial verdünnte Innervierung und lateral normal dichte Innervierung wird in beiden Schnittebenen sichtbar, wobei die Abnahme der Innervation im medialen Tectum caudalwärts stärker ist. Die Retinaläsion im Auge links befand sich ventro-nasal.

- c) Tectum rechts 368 der Serie E

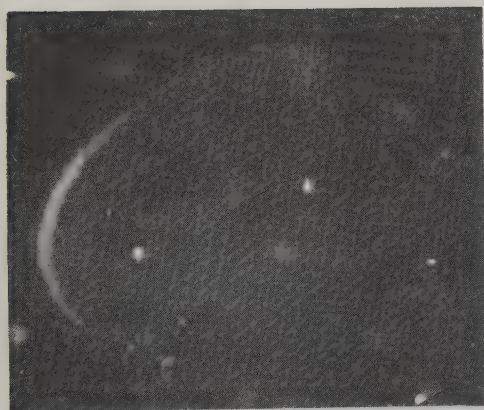
Querschnitt im mittleren Tectumbereich

Eine lateral schmale, doch deutliche Innervierung vermindert sich im medialen Tectum und ist kaum mehr zu erkennen. Vorausgegangen war eine temporo-ventrale Retinaläsion und Injektion ins Auge links.

- d) Zwei Querschnitte des Auges links 666 in temporo-nasaler Richtung, in denen die Retinaläsion deutlich wird
Retinales Gebiet fehlt im nasalen = oberen Retinabereich fast vollständig.



a



b



c



d

Abb.7

3.5.3. Kleine Retinaläsionen mit Auswirkungen in einer Tectumhälfte -naso-dorsal,naso-ventral - temporo-dorsal,(temporo-ventral)-

Für kleine nasale oder temporale Retinaläsionen gelten im Wesentlichen die in 3.5.1. getroffenen Regeln der Reinnervation für nasale und temporale Effekte.

Bis auf einige wenige Fälle, in denen die Läsion exakt auf der Grenze liegt (siehe 3.5.4.), werden die meisten kleinen nasalen oder temporalen Läsionen entweder an der dorsalen oder ventralen Retinahälfte Anteil haben. Von daher gibt es kaum reine nasale oder temporale Läsionen, sondern hauptsächlich naso-dorsale oder naso-ventrale bzw. temporo-dorsale oder temporo-ventrale Läsionen. Es wird deutlich, daß eine naso-dorsale Läsion sehr bald in eine kleine dorsale Läsion übergehen kann, oder eine naso-ventrale in eine ventrale, wenn sich die Lage der Verletzung um nur 45° in die eine oder andere Richtung verschiebt. Entsprechendes gilt für temporo-dorsale und für temporo-ventrale Läsionen theoretisch auch, wobei nur ein temporo-ventraler Fall existiert.

naso-dorsale und naso-ventrale Läsionen

Bei einer naso-dorsalen Retinaläsion gesellt sich zu der halbtraktigen Verdünnung der Reinnervation im lateralen Tectum ein deutlicher nasaler Läsionseffekt: Im latero-caudalen Tectumabschnitt bleibt ein Bereich völlig uninnerviert, an den sich ein breiter Übergangsbereich mit dünner Innervierung anschließt, der nun aber nicht normale Innervierungsdichte rostral erreicht, sondern deutlich unter der Innervierungsdichte bleibt, die die andere Tectumhälfte aufweist. Für eine naso-dorsale Verletzung vollzieht sich der Übergang von caudal uninnerviert über dünn innerviert bis zu dichterem, noch

nicht normaler Innervierungsstärke rostral in der lateralen Tectumhälfte. Dieselbe Folge vollzieht sich in der medialen Tectumhälfte bei naso-ventralen Verletzungen. (vergl. Abb. A10, 11, 12 naso-ventral: 639, 674, 325 und naso-dorsal: 694, 663, 677, 474, 475, 685)

Je größer die Läsion ist, umso größerer nicht innervierter latero- oder medio-caudaler Bereich entsteht, und umso ausgedehnter ist der dünner innervierte Übergangsbereich.

Betrifft die Läsion ein Viertel der Retina, also einen naso-dorsalen oder naso-ventralen Quadranten, so dehnt sich der lateral oder medial auftretende uninnervierte Bereich von caudal bis zur Tectummitte aus mit anschließendem, bis rostral reichendem dünn innervierten Bereich. Der rostral sonst stärker innervierte Bereich fehlt. (vergl. Abb. A 10, 661, 662)

temporo-dorsale (und temporo-ventrale) Läsionen

Die in 3.5.1. beschriebenen Effekte einer großen temporalen Läsion, nämlich eine rostral dünnere Reinnervierung als caudal, können bei kleineren temporalen Läsionen als halbtraktige Tectumeffekte aufgefunden werden, wenn sie auf die dorsale oder ventrale Retinahälfte beschränkt bleiben. (vergl. Abb. A13, 14 630, 345, 649, 668)

Bei größeren Läsionen kommt es zusätzlich zu einem nicht erwarteten Effekt. Bei einer halbtraktig sich auswirkenden größeren dorso-temporalen Läsion bleibt eine, am weitesten lateral liegende Zone mit rostro-caudaler Erstreckung völlig uninnerviert, woran sich median (einwärts zur Tectummitte hin) bis zur medial/lateralen Grenze eine schwach innervierte Zone anschließt. (vergl. Abb. A13, 621, 625, 645) Nicht einmal durchziehende Fasern werden in dieser seitlichen uninnervierten Tectumzone angetroffen.

3.5.4. Nasale Läsionen auf der Grenze zwischen dorsaler und ventraler Retina liegend

Im Prinzip gelten für diese, etwa ein Achtel bis ein Viertel der Retina betreffenden nasalen Läsionen die gleichen Regeln der Reinnervation wie für halbtraktige Läsionen. Die Wirkungen der Läsionen kommen jedoch sowohl im lateralen wie im medialen Tectum zum Ausdruck, so daß man von ganztraktigen Effekten sprechen kann.

Je nachdem, wie weit die nasale Läsion Anteil an der ventralen oder dorsalen Retina hat, wirkt sich der Effekt im Tectum mehr in der lateralen oder mehr in der medialen Tectumhälfte aus, so daß die Grenzen zwischen uninnerviert, schwach innerviert und normal in den beiden Halbtecta nicht auf gleicher Höhe laufen. (vergl. Abb. A11, 672, 674, 323, 473)

Nach kleinen nasalen Grenzläsionen ist die caudale uninnervierte Zone schmal. Darauf folgt eine ausgedehnte dünn innervierte Bande bis zu normaler Innervierungsdichte rostral. (vergl. Abb. A12, 667, 326)

Tecta mit Unstimmigkeiten bezüglich der Zuordnung von Retinaläsionen und Tectumeffekten waren: 651, 655, 656, 658, 367, 369, mit Besonderheiten der Effekte: 321, 327.

3.5.5. Tectumeffekte nach einjähriger Überlebenszeit

Mit einer begrenzten Menge an Versuchstieren nach Retinaläsion und Nervdurchtrennung ließen sich auch nach einjähriger Überlebenszeit die dargestellten Tectumeffekte bestätigen: Ein caudaler Tectumbereich bleibt auch nach einjähriger Überlebenszeit uninnerviert (711). Dichteunterschiede in der Innervierung zwischen medialer und lateraler Tectumhälfte nach dorsaler und ventraler Läsion blieben ebenfalls erhalten (713,

710 Abb.A15).

Waren aufgrund einer großen (hier z.B.) temporalen Läsion nur wenige Fasern ins Tectum zurückgekehrt, so bietet sich ein Jahr nach dem Eingriff, im Auge kein anderes Bild der Tectum-innervation als nach halbjähriger Überlebenszeit - eine allgemein verdünnte Innervierung (706, 704). Nur sehr dünne Re-innervierung zeigte Tectum 708 nach großer nasaler Läsion.

Offensichtlich scheint die Anordnung der regenerierten Fasern im Tectum nach Läsion eines bestimmten Retinasektors bereits ein halbes Jahr nach Läsion und Nervdurchtrennung ein bestimmtes Ordnungsprinzip widerzuspiegeln, und diese Anordnung scheint für das jeweilige retino-tectale System mit definierter Läsion die stabilste zu sein.

3.6. Versuchsserie F: Topologischer Aufbau des Projektionssystems einer Teilretina

Die besondere Faserverteilung, die sich in einem Tectum darstellt, das durch eine Teilretina innerviert wird, unterscheidet sich nach den in 3.5. dargelegten Ergebnissen von der ursprünglichen, strikt retinotopisch aufgebauten Beziehung. Und doch konnte gezeigt werden, daß auch diese Verknüpfung zwischen Fragmentretina und Tectum nach bestimmten Gesetzmäßigkeiten erfolgt, da nach gleichen Läsionen reproduzierbare Tectumeffekte zustande kamen. Welcher Art diese Verknüpfung ist, besonders, ob nun nach Regeneration der optischen Axone eine retinotopische Beziehung zwischen der Teilretina und den innervierten Bereichen des Tectums besteht - oder auch nur zwischen bestimmten Teilbereichen von Retina und Tectum - soll mit dem Versuchsansatz der Serie F untersucht werden.

Der Test auf Retinotopie einer regenerierten retino-tecta - len Verbindung erfolgt wie in Serie C mit einer Retinaläsion mit anschließender Überlebenszeit von 5 Tagen. Dieser Test geschieht hier an Tieren mit einjähriger Überlebenszeit nach kombinierter Retinaläsion und Nervdurchtrennung, indem die zweite Läsion ins bereits ein Jahr zuvor verletzte Auge gesetzt wird. Mit Ausschaltung bestimmter Ganglienzellen der Fragmentretina durch die Testläsion wurde angestrebt, das Terminationsgebiet dieser Ganglienzellen im Tectum zu identifizieren.

a) Serie L+L

Eine zweite Retinaläsion, die Testläsion, sollte möglichst in die Augenhälfte fallen, die durch die erste, lang zurückliegende Läsion nicht betroffen war. Besonders dorsal-ventral-Läsionskombinationen sollten aufschlußreich sein, da mit ihnen die sich in 3.5. abzeichnende Halbtraktspezifität verworfen oder bestätigt werden kann. Bei Wahrung der Halbtraktspezifität im Regenerationsprozeß von Fasern aus einer dorsalen oder ventralen Teilretina sollte mit der zweiten Läsion in der gegenüberliegenden Retinahälfte ein schwach innerviertes Gebiet nur in der der akut verletzten Retinahälfte entsprechenden Tectumhälfte entstehen, am Erscheinungsbild der reinnervierten anderen Tectumhälfte sich aber bei gewahrter Halbtraktspezifität nichts ändern.

Die Serie L+L beinhaltet nur fünf Fälle L+L 13, 14, 15, 17, 18. Bei Eröffnen des Doppelläsionsauges konnten - bis auf L+L 18, in denen erste und zweite Verletzung überlappten - in Aufsicht die erste und zweite Läsion gut voneinander unterschieden werden. In L+L 13 und 17 lagen erste und zweite Läsion je-

weils in getrennten Augenhälften, die erste ventral, die zweite dorsal, und ihnen folgten solche Tectumeffekte, wie sie aus Serie E und D bekannt sind. Als Folge der ersten, ventral gelegenen Läsion ist anzusehen, daß die mediale Tectumhälfte in L+L 17 dünn innerviert erscheint, und, in L+L 13, mit grösserer ventraler Läsion bis auf einen rostralen Innervierungsrest uninnerviert ist. In der lateralen Tectumhälfte wird ein begrenztes, sehr schwach innerviertes Tectumareal sichtbar, mit deutlichem Unterschied zu normal dicht innervierten Bereichen derselben Tectumhälfte. Ausmaß und Lage der schwach innervierten Bereiche korrelieren in etwa mit Lage und Größe der zweiten dorsal gelegenen Testläsion. (vergl. Abb. A16 und 5d)

In L+L 15 und 14 befindet sich die zweite Läsion in weniger günstigen Retinabezirken. Es zeichnen sich im Tectum ebenfalls deutlich schwach innervierte Gebiete ab, die sich jedoch, wegen ungünstiger Lage der Testläsion, nicht auf eine Tectumhälfte beschränken. In L+L 15 wird zwischen einer verdünnt innervierten und normalen Tectumhälfte eine äußerst schwach innervierte Zone sichtbar, in L+L 14 ein ebensolches rostrales Gebiet. Der Bezug zur protokollierten zweiten Augenläsion läßt sich für die umgrenzten schwach innervierten Bereiche nicht so eindeutig herstellen wie in L+L 13 und 17.

In L+L 18 überlagern sich deutlich akute und chronische Effekte im Auge und im Tectum, wie auch in Serie LL an ähnlichen Fällen näher besprochen wird. (siehe dort)

In allen Tecta läßt sich ein umgrenzter, schwach innervierter Bereich darstellen, der als Folge der zweiten Läsion angesehen wird - vergl. Serie D. Daneben zeigen die Tecta dünn innervierte bzw. uninnervierte Bereiche, wie sie in Serie E stets nach Retinaläsion mit gleichzeitiger Nervdurchtrennung und an-

schließender langer Überlebenszeit sich zeigten, mit Übereinstimmung bezüglich Lage der ersten Retinaläsion und den in Serie E typischen Tectumeffekten.

Im Gegensatz zu L+L 14 und L+L 15 stehen in L+L 13 und L+L 17 Lage und Größe der zweiten, hier dorsalen bzw. ventralen Läsion und die Tectumeffekte in eindeutiger Beziehung und lassen folgenden Schluß zu, der streng genommen nur für dorsale und ventrale Retinaläsionen gilt: Die meisten aus einer Fragmentretina regenerierten Fasern verhalten sich im Regenerationsprozeß, gemäß ihrer Herkunft aus einer dorsalen bzw. ventralen Retina, halbtraktspezifisch. Die regenerierten Fasern der unverletzten Augenhälfte scheinen sich in gewisser retinotopisch geordneter Weise in ihrer Tectumhälfte anzuordnen, da durch eine gezielte Läsion, eine Testläsion, ein begrenzter Tectumbereich mit Abnahme der Innervationsdichte reagiert. Es wird nicht eine strikte retinotopische Zuordnung zwischen der Restretina und dem Tectum verwirklicht sein, denn es besteht wie in Serie D eine Abweichung von der Faseranordnung eines normalen Tectums in Form einer bleibenden schwachen Restinnervierung in Gebieten, die nach einer Testläsion im normalen Tectum denerviert sind.

Dies führte zu der Vermutung, daß zwar eine nicht strikte, aber doch gewisse retinotopische Projektion der bislang unverletzten Augenhälfte einer Fragmentretina in ihr Halbtectum entsteht, und daß die erste Läsion in der anderen Augenhälfte keine wesentliche Störung der Projektion dieser nun akut verletzten Augenhälfte ins Tectum verursacht hatte.

b) Serie LL

Ob eine retinotopische Ordnung in den, in Serie E als dünn innerviert beschriebenen Gebieten (als Ergebnis der Faserverteilung aus einer Fragmentretina nach einem halben Jahr) und den oft nur teilweise innervierten Halbtecta verwirklicht ist, sollte mit der Teilserie LL verfolgt werden.

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob möglicherweise neugebildete Retinazellen am Läsionsrand diese Innervierung mitbedingen. Aus Versuchen mit intraperitonealer Thyminidininjektion nach Retinaläsion ohne Nervdurchtrennung (siehe Kap. 3.8.) ist die vermehrte Zellproliferation von Retinazellen am Läsionsrand bekannt, und Axone dieser neuen Zellen könnten z.B. Quelle der nicht normal dichten Innervierung sein. So wurde versucht, in Augen der Serie LL eine zweite Läsion möglichst dem Retinabereich nahe zu bringen, in dem ein Jahr zuvor die erste Läsion erfolgt war.

Beobachtungen im Auge: Untersuchungen der Doppelläsionsaugen erfolgten ein Jahr nach der ersten Läsion und fünf Tage nach der zweiten Läsion, in Aufsicht und in Serienschnittpräparaten. Die Folgen der ersten Läsion betrafen nicht nur die Retina selbst, sondern auch die darunterliegenden Schichten, so daß es zu Bindegewebsproliferation und Einwachsen der Sklerotica, sowie häufig zu Bildung einer zweiten Linse eingebettet in Gebieten der ersten Verletzung gekommen war. Von außen deutete sich die daraus resultierende Verkleinerung der inneren Augenfläche durch Abweichen des Auges von der Kugelform an. Es erschien die Möglichkeit, daß eine große erste Läsion durch Zellneubildung völlig hätte ausgeglichen sein können, schon wegen dieser Formveränderung und mechanischen Hindernis-

sen unwahrscheinlich. Neugebildete Zellen waren bestenfalls am unmittelbaren Rande der ersten Läsion zu erwarten.

Die zweite Läsion, die Testläsion also, war in den meisten Fällen im Schnittbild in ungefähr als solche zu identifizieren, durch völliges Durcheinander des ehemaligen geordneten Schichtenaufbaus der Retina, mit Blutgerinnsel und Pigmentschichtfetzen.

Es zeigte sich, daß der zweite Eingriff am Auge nicht nur, wie beabsichtigt, die Randzellen zur ersten Läsion getroffen hatte. In einigen Fällen war es zu größeren, an die erste Läsion angrenzenden Verletzungen anderer Retinagebiete gekommen. Auch schien in den meisten Fällen nicht der Läsionsrand in seiner ganzen Erstreckung durch den neuen Eingriff erreicht worden zu sein, sondern nur abschnittsweise. Es blieb trotz des zweiten Eingriffs abschnittsweise der Zustand des Läsionsrandes erhalten, wie er sich innerhalb eines Jahres in der Retina entwickelt hatte - so auch möglicherweise dort befindliche neue Zellen. Somit war das Ziel, möglichst alle am Rande befindlichen Zellen mit einer zweiten Läsion zu treffen und nur Randzellen zu verletzen, nicht völlig erreicht.

Beobachtungen am Tectum: Die Tectumeffekte, die sich nach einem solchen Doppeleingriff am Auge mit einer ersten lang zurückliegenden kombinierter Läsion mit Nervdurchtrennung und einer kurz vor der Injektion erfolgten zweiten Läsion ergaben, zeigten ein komplexes Innervierungsmuster, mit nicht selten sich überlagernden Effekten. Die acht erfolgreichen Fälle der Serie LL sind in Abb. A17 dargestellt. Die Tectumeffekte lassen sich in sieben Fällen mit den Augenläsionen korrelieren, in LL 2, 3, 4, 5, 6, 12 und L+L18. In LL 1 stimmen zwar in etwa die Größe und die Lage der Läsionen mit Größe und Pol

des entstandenen Tectumeffektes überein, nicht aber deren Lagebeziehungen dorsal → lateral. Die Effekte in LL 10 zeigen keine deutbaren Übereinstimmungen.

Insgesamt betrachtet zeichnen sich ähnlich der Serie L+L schwach innervierte Gebiete ab, mit deutlich erkennbaren Grenzen, die ebenso wie dort als Folge einer Testläsion interpretiert werden. Diese schwach innervierten Tectumareale, hervorgerufen durch Entzug solcher Afferenzen, die aus dem Gebiet der akuten Läsion stammten, können innerhalb einer dünn innervierten Tectumhälfte auftreten, in anderen Fällen zwischen dünn und normal innervierten Gebieten, mit deutlichem Sprung der Innervationsdichten. In einigen Fällen lassen sie sich als auf ein bestimmtes Gebiet beschränkt erkennen (z.B. LL 5). Sie können aber auch allmählich in weit ausgedehnte, wie in Serie E nach der ersten Läsion entstehende, uninnervierte Tectumgebiete übergehen, dann dort ohne scharf definierbare Grenzen.

Abstrahiert man zunächst von den Tectumeffekten, die als Folge der Testläsion betrachtet werden können, so läßt sich ein solches Innervationsbild des Tectums rekonstruieren, wie es von Fällen mit kombinierter, lang zurückliegender Läsion und Nervdurchtrennung, aus Serie E, bekannt ist. Nach dorsaler oder ventraler Verletzung entstand dort eine verdünnte Innervierung über die laterale oder mediale Tectumhälfte, und bei zusätzlichem nasalen Anteil ein caudal uninnerviertes Gebiet. Als Folge der zweiten Läsion kommt ein weiterer Entzug optischer Afferenzen in Gebieten hinzu, die ohnehin durch die erste Läsion nicht normal dichte Innervation erhalten hatten, so daß Verminderung bereits verdünnter Innervierung resultiert. So zeichnet sich besonders eindrucksvoll in LL 5 ein

äußerst schwach innervierter Tectumbereich innerhalb einer lateral dünn innervierten Tectumhälfte ab. Die Augendoppel-läsion umfaßt eine erste Läsion mit dorsalem peripheren Anteil und eine zweite, also Testläsion, mit einer dorso-zentralen Verletzung. Beide Läsionen besitzen einen nur kleinen gemeinsamen Bereich, so daß das schwach innervierte umgrenzte Gebiet innerhalb des verdünnt innervierten lateralen Halbtectums als Folge des Entzugs weiterer Afferenzen durch die Testläsion gedeutet werden kann.

LL 12 und LL 4 mit ventraler Augenverkleinerung durch die erste Läsion und zusätzlicher zweiter Läsion im naso-ventralen Quadranten zeigen folgende Tectumeffekte: An ein rostral bis rostro-median verdünnt innerviertes Gebiet im medialen Halbtectum schließt sich ein uninnerviertes caudales Gebiet mit schwach innervierten Grenzbereichen an. Nach Serie E ist nach einer ventralen Läsion eine verdünnte Innervierung des medialen Halbtectums zu erwarten, das nun durch die nasal gelegene Testläsion mit Wegfall weiterer Afferenzen im wesentlichen im caudalen Tectumbereich schwach innerviert und z.T., wie auch in LL 4, sogar uninnerviert erscheint.

Die Augen in LL 2 und LL 6 zeichnen sich durch nasal gelegene Verletzungen als Folge des ersten Eingriffs aus, denen sich eine Verletzung weiterer nasaler Retinagebiete, durch den zweiten Eingriff, die Testläsion, bedingt, anschließt. Die Tecta zeigen ein caudal nicht innerviertes Gebiet. Es beschränkt sich in LL 2 mit vornehmlich dorso-nasaler zweiter Läsion auf die laterale Tectumhälfte mit deutlicher Grenze rostralwärts und einem geringeren Effekt in der medialen Tectumhälfte. In LL 6 liegt die zweite Läsion in der dorso-nasalen Augenhälfte, während die erste Läsion aus einem kleinen

dorso-nasalen Anteil und einem sehr großen ventro-nasalen Anteil besteht. Ein großes schwach innerviertes Tectumgebiet zeichnet sich rostro-lateral und medio-caudal ab. Das latero-caudale Tectum enthält keinerlei Fasern mehr. Diese Effekte werden so interpretiert, daß sich durch eine nasale Läsion ein uninnervierter caudaler Tectumbereich ergab, dessen dünn innervierter Übergangsbereich rostralwärts (vergl. Serie E) nun durch zusätzlichen Entzug von Afferenzen aus der nasalen Retina durch die Testläsion z.T. denerviert, z.T. nur sehr schwach innerviert erscheint.

In L+L 18 rührt eine relativ scharf begrenzte laterale, völlig uninnervierte Zone im mittleren Tectumbereich von einer dorsalen Testläsion her, wobei sich diese zweite Retinaläsion unmittelbar an eine erste, ein Jahr zuvor erfolgte Verletzung anschließt; dem akuten Tectumdenervationseffekt ging - gemäß der vorgeschlagenen Deutungsweise - als Folge der ersten Läsion eine rostro-caudale verdünnte Innervierung voraus, wie in Serie E. Eine caudale verdünnte Innervation betrifft auch die mediale Tectumhälfte, mit einer sich anschließenden median-medialen Verdünnung, hervorgerufen durch eine erste, nasale Retinaläsion.

Da es nicht gelungen war, ausschließlich Randzellen zu treffen, und zudem nicht alle Randzellen verletzt werden konnten, kann keine endgültige Antwort auf die Frage gegeben werden, in wie weit etwaige neugebildete Randzellen der Retina an der als dünn innerviert bezeichneten Tectumsinnervierung beteiligt sind. Nur läßt sich aufgrund der Korrelation in Lage und Größe zwischen der Testläsion und den schwach innervierten Tectumarealen, inmitten dünn innervierter Gebiete oder im Anschluß an solche Gebiete, nahelegen, daß diese verdünnte Innervierung

von Ganglienzellen ausgeht - seien es nur alte, oder alte und neugebildete, die sich in enger Nachbarschaft zu einer zeitlich lang zurückliegenden Läsion befinden, und daß auch in der Projektion dieser Ganglienzellen eine gewisse retinotopische Ordnung gewahrt zu sein scheint.

3.7. Versuchsserie G: Das retino-tectale System nach kombinierter einseitigen Augenenuklation und Nervdurchtrennung der anderen Seite

Optische Innervierung nicht-tectaler Hirnzentren

Nach Injektion von ^3H -Prolin intraokular wird nicht nur die Projektion retinaler Axone ins contra-laterale Tectum sichtbar, sondern ebenso die optische Innervierung nicht-tectaler Hirnzentren. Diese bereits bei Répérant et al. (1976) und Murray (1977) beschriebenen Zentren sind vor allem diencephal, wie der Nucleus dorsolateralis thalami (NDTL) und der Nucleus dorsomedialis thalami (NDTM), und die Area praetectalis als Mittelhirnstruktur.

Nach einer einseitigen Nervdurchtrennung sind nach erfolgreicher Regeneration diese nicht-tectalen Zentren ebenso reinnerviert wie das Tectum opticum als Hauptterminationsort. Diese nicht-tectalen Zentren werden, im normalen wie im regenerierten Tier, auch auf ipsilateraler Seite markiert angetroffen.

Wie in Kap. III angeführt wurde, erfolgt in 50 % der Tiere = 32 Fälle mit einseitiger linker Augenenuklation und langer Überlebenszeit vor der Nervdurchtrennung der rechten Seite eine normale Reinnervierung des contra-lateralen linken Tectums. Unter diesen Tieren mit erfolgreicher Regeneration des Nervus opticus konnten acht Fälle mit deutlicher Markierung auch auf

ipsilateraler rechter Seite beobachtet werden, wovon in 5 Fällen deutlich Silberkorn-Anhäufungen nur über den ipsilateralen nicht-tectalen Nuclei lagen, in 3 Tieren jedoch eine ipsilaterale Tectuminnervierung erschien. Die Menge der Fasern, die das ipsilaterale Tectum versorgten, lag wesentlich unter der Fasermenge der normalen contralateralen Seite. Nur in einem Tier konnte eine Ausbreitung der Fasern über das ganze Tectum verfolgt werden, während in den beiden anderen Fällen die aberrante ipsilaterale Tectuminnervierung sich auf die rostralen Tectumbereiche beschränkte. Die Fasern erschienen aber auch dort nicht akkumuliert, so als seien sie in irgendeiner Weise an vollständiger Ausbreitung gehindert. Anhand der Silberkorndichte, im Vergleich zum contralateralen normalen Tectum beurteilt, waren sehr wenige Fasern in das ipsilaterale Tectum gezogen. Es mag die Menge der Fasern ausschlaggebend sein für eine Ausbreitung über ein ganzes Tectum, sei es fremd oder zugehörig. (vergl. Abb. 8)

In keinem anderen Versuchsansatz konnte eine ipsilaterale neben einer normalen contralateralen Tectuminnervierung beobachtet werden. Lediglich erschien in Tieren mit einjähriger Überlebenszeit nach Nervdurchtrennung und Retinaläsion die Innervierung ipsilateraler Nuclei kräftiger zu sein als in Fällen mit halbjähriger Überlebenszeit. Noch deutlicher ist der Silberkorndichteunterschied über ipsilateralen Nuclei zwischen einjährigen Überlebenszeit-Stadien und den viel kürzeren Regenerationsstadien der Serie B (zwischen 10 und 40 Tagen). In Serie B erschienen erst nach vollständiger contralateraler Tectuminnervierung Markierung über Kernen nicht-tectaler Hirngebiete (contralateral und ipsilateral - bzw. ipsilateral noch nicht).

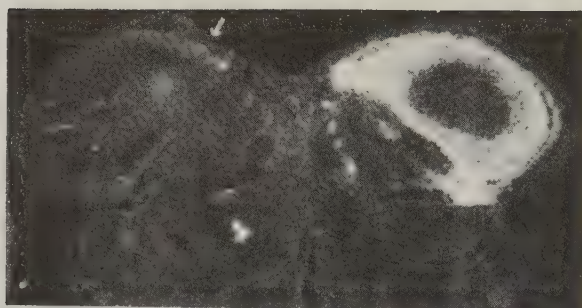


Abb.8

zu Abb. 8

Rostral gelegener Querschnitt beider Tecta nach Injektion von ^3H -Prolin ins linke Auge nach lang zurückliegender Enukleation des rechten Auges

Neben einer normalen Innervierung des rechten Tectums wird zusätzlich eine ipsilaterale schwache Innervierung im medialen linken Tectum sichtbar (s. Pfeil).

Ein Teil der Versuchstiere war sehr jung, von einer Körperlänge von maximal 2 cm. Es sollte mit eben demselben Vorgehen - Enukleation, lange Überlebenszeit, Nervdurchtrennung des anderen Nerven und Regeneration - geprüft werden, ob das Alter der Tiere eine größere Flexibilität des Faserverhaltens bedinge.

Unter 10 solchen Versuchstieren befanden sich schließlich 5 mit contralateral erfolgter Regeneration (50 %), und davon zeigte ein Tier Markierung auf ipsilateraler Seite. Der Anteil an aberranten Fasern war nicht erhöht, so daß das Alter der Tiere offenbar keinen Einfluß auf die Flexibilität der Faserverhaltens hat.

3.8. Versuchsserie H: Wachstum und regenerative Vorgänge der Retina normales Wachstum der Retina

Wie schon bei Gaze et al. (1972) in einer Studie zum Retinawachstum mit intraperitonealer Thymidininjektion und anschließender Autoradiographie beschrieben, wächst die Retina ringförmig, ausgehend von teilungsaktiven Zellen am peripheren Rand. Von dieser einschichtigen Reihe länglicher Randzellen werden kontinuierlich Zellen gebildet, die schließlich als Rezeptorzellen, Horizontalzellen, Bipolarzellen, Amacrinzellen und Ganglienzellen differenziert, in den ihnen entsprechenden Schichten der Retina angeordnet erscheinen. Doch nicht nur solche randnahen Neurone scheinen zum Größenwachstum einen Beitrag zu leisten, sondern ebenso Zellen innerhalb aller Retinaschichten. Eine erhebliche Menge kräftig markierter Zellen aller Typen erscheint über die ganze Fläche der Retina verteilt. Sie treten allerdings in einer so großen Zahl auf (Keefe, 1973), daß eine endgültige Bewertung ihrer Bedeutung

im Größenwachstum einer eingehenderen Untersuchung bedarf, die aus Zeitmangel bisher nicht erfolgen konnte. (vergl. Abb. 9a)

regenerative Vorgänge nach Retinaläsion

Einen Hinweis auf Zellneubildung am Rande einer akuten Retinaläsion erbrachten Versuche mit intraperitonealer Thymidininjektion 20 Tage nach einer akuten Läsion und 7 Tagen Überlebenszeit nach Injektion. Spätere Serienschchnittautoradiogramme zeigten, daß eine Vielzahl von Zellen im Gebiete, wo zuvor die Läsion erfolgt war, Markierung über den Nuclei trugen. Neben vielen markierten Zellen, deren Zugehörigkeit nicht identifiziert werden konnte, befanden sich, vor allem am Rande zur noch unverletzten Retina, auch solche Zellen, die Retinaneuronen ähnlich sahen: Markierung trugen Ganglienzellen, mit den für sie typischen großen Nuclei und dem hellen, einseitig spitz zulaufenden Zellplasma, sowie runde, den Bipolarzellen ähnliche Zellen, Horizontalzellen und Rezeptorzellen. In einigen Schnittpräparaten zeigt sich eine dem marginalen Rand ähnliche Zone von Zellen am unmittelbaren Läsionsrand, und diese Zellen erscheinen vermehrt teilungsaktiv, was sich aus der Aufnahme an Thymidin schließen läßt. (vergl. Abb. 9b, c)

regenerative Vorgänge nach Nervdurchtrennung

Um den Einfluß einer Nervdurchtrennung auf die Zellteilungsrate von Retinaneuronen verfolgen zu können, erfolgten Thymidininjektionen nach verschiedenen langen Überlebenszeiten nach Nervdurchtrennung ($= x$), und ebenso wurden verschiedenen lange Überlebenszeiten nach Injektion ($= y$) gewählt (vergl. Schema Kap. II). Der optische Nerv des anderen Auges blieb unverletzt, und dieses Auge diente als Kontrolle zur Beurteilung, wie die normale Zellteilung ohne Nervdurchtrennung

zu Abb. 9 a, b, c

Retinaquerschnitte nach ^3H -Thymidininjektion und
Autoradiographie

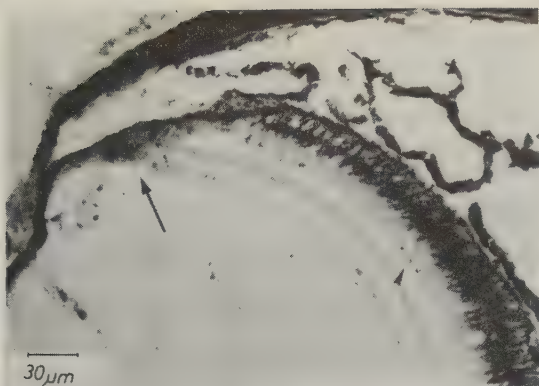
a) Ausschnitts eines Querschnitts einer normalen Retina

Die dichte Silberkornanhäufung des marginalen Randes wird sichtbar (s. Pfeil). In Randnähe befinden sich mehrere markierte Zellen in verschiedenen Schichten der Retina und weitere markierte Zellen in der Rezeptorzellschicht in großem Abstand vom marginalen Rand (s. Pfeilspitze).

b) Ausschnitts eines Querschnitts einer Retina mit einer Läsion (s. Pfeil)

Eine hohe Silberkorndichte und viele markierte Zellen treten am unmittelbaren Läsionsrand hervor (s. Pfeilspitze).

c) Vergrößerter Ausschnitt des Retinabereiches am unmittelbaren Läsionsrand

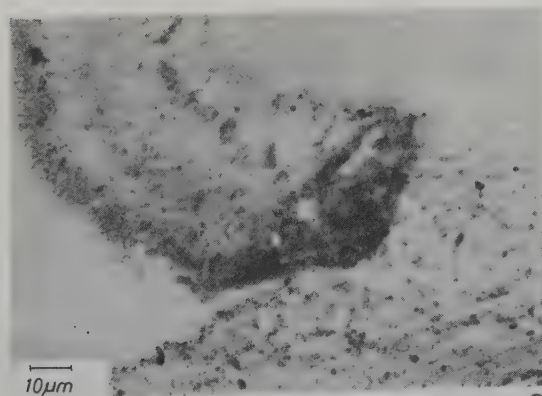


a



b

Abb 9



c

aussähe.

In allen Retinapräparaten, Kontrollen und Versuchsaugen, fand sich stets eine gewisse Anzahl markierter Zellen über die ganze Retina verstreut, und zusätzlich stets eine deutliche Randzellenmarkierung.

Überraschenderweise unterschied sich die Menge der markierten Zellen der Retina des Auges mit Nervdurchtrennung kaum von der des Kontrollauges. Diese Befund gilt für alle drei Versuchsserien mit verschiedenen Überlebenszeiten nach Nervdurchtrennung vor Injektion ($= x$) und variierender Überlebenszeit nach Nervdurchtrennung ($= y$). Daraus konnte geschlossen werden, daß eine Nervdurchtrennung allein keine kompensatorisch erhöhte Zellteilungsrate zur Folge hat.

IV DISKUSSION

4.1. Methodenkritik

Nur die Hälfte aller experimentellen Ansätze war erfolgreich, was aufgrund mißlungener chirurgischer Eingriffe, mißlungener histologischer Bearbeitung der Tecta und Augen und nicht geglückter Autoradiographie zu erklären ist.

Zum Beispiel erfolgte nach einer Nervdurchtrennung in nur 50 % der Tiere eine positive autoradiographische Antwort. Dies kann auf mißlungene Regeneration der optischen Axone, aber auch auf mißlungene Autoradiographie (s.unten) zurückzuführen sein. Eine Nervdurchtrennung trennt den proximalen und distalen Anteil des Nervus opticus vollständig, auch räumlich voneinander, und es scheinen nicht in allen Fällen regenerierte optische Axone die entstandene Unterbrechung überbrücken zu können. Eine Retinaläsion mit gleichzeitiger Nervdurchtrennung stellt eine gravierende Störung dar, vor allem aufgrund technisch unzulänglicher Operationsverfahren, wie Eröffnen des Auges und Verletzungen mittels einer groben Glaskanüle, so daß eine Erholung des Auges und der Retina häufig nicht eintreten konnte. Entsprechend gering ist die Ausbeute nach kombinierten Eingriffen (30 %).

Die Beurteilung erfolgreicher experimenteller Fälle geschah mittels Autoradiographie an Serienschnittpräparaten, bzw. Semidünnschnittpräparaten. Als mögliche Ursache negativer Autoradiographie kann sowohl nicht vollzogene Regeneration optischer Axone in Betracht gezogen werden, als auch mißlungene intraokulare Injektion radioaktiver Aminosäuren, bei der möglicherweise durch eine zu große Verletzung durch die Injektionsnadel die injizierte Aminosäure stark ausverdünnt wurde.

In vielen Fällen wurden Tectumserien wegen mangelhafter autoradiographischer Technik verworfen, deren Ursache in unkontrollierter Lichteinwirkung oder in anderweitig hervorgerufenen Schwärzungen der Emulsion, z.B. durch Chemikalienrückstände im Präparat zu suchen sind. Hinzukommende Präparationsfehler und histologische Unzulänglichkeiten, wie Risse, unbeabsichtigte Einschnitte etc. machten einzelne Präparate oder ganze Serien unauswertbar.

In Kap. 3.2. wurde eine positive autoradiographische Antwort mit vorhandenen bzw. regenerierten optischen Axonen und Terminalen korreliert, und zur Kennzeichnung wiederhergestellter synaptischer Beziehungen im Regenerationsprozeß von Reinnervation statt Regeneration gesprochen. Ein Hinweis auf optische Axone ohne positive Autoradiographie konnte nicht gefunden werden, wie bei Johns, Schmidt et al. (1977), die mit elektrophysiologischen Ableitungen regenerierte optische Axone nachwiesen, ohne eine positive autoradiographische Antwort desselben Tieres zu erhalten. Aus diesem Widerspruch folgern die Autoren eine gewisse Unzuverlässigkeit der Autoradiographie.

Eine kritische Betrachtung erfordert die Auswertung der autoradiographischen Präparate. Die Anzahl der Silberkörner über einem Tectum darf nicht als absolutes Maß für Fasermenge angesehen werden (bzw. Menge an transportierter Aminosäure), denn: Die Silberkorndichte hängt auch wesentlich von der Dicke der Emulsion über einem Präparat ab, mit der Voraussetzung gleicher Schnittdicke von 10 μm .

Eine Kontrolle der Hintergrundmarkierung erfolgte aus diesem Grund stets über die vergleichbaren Tectumzonen des anderen Tectums (Tectum links).

Die Beurteilung der Reinnervation mit der Aussage dicht innerviert, dünn innerviert, nicht innerviert, wurde rein subjektiv anhand der Silberkorndichten getroffen. Durch sehr geringe Silberkornausbeute war eine Beurteilung der Gradation oft erschwert, vor allem die Beurteilung von sehr dünn innerviert zu nicht innerviert, deren Grenzen in manchen Fällen nicht eindeutig zu ermitteln waren. Recht eindeutige Aussagen erlaubte ein Dichtevergleich innerhalb einer Tectumbande in medio-lateraler Erstreckung; schwieriger bereits wurde ein Dichtevergleich von einem Schnitt zum nächsten, noch schwieriger von einem Objektträger zum nächsten.

Im allgemeinen gelang eine Beurteilung der Silberkorndichten zwischen dicht, dünn und nicht innerviert innerhalb eines Tectums recht verlässlich, und sie konnten als einem Eingriff am Auge zufolge auftretende Tectumeffekte herausgearbeitet werden.

Tecta von Tieren mit ähnlichen Retinalläsionen zeigten ähnliche Verhältnisse in der Folge bestimmter Innervierungsdichten, doch waren ähnliche Abschnitte verschiedener Tecta nie direkt ohne Berücksichtigung der Hintergrundsmarkierung vergleichbar. So konnte auch nie eine bestimmte absolute Silberkorndichte als die 'normale' angesprochen werden.

Schwankungen von Silberkorndichten in einem bestimmten Bereich in der optischen Bande, die nur in einem Schnitt auftraten und sich nicht in weiteren Schnitten fortsetzten, wurden nicht berücksichtigt. Nur solche Effekte galten als verlässlich und jenseits der Fehlergrenzen der Methode, die in mindestens 10 hintereinanderfolgenden Schnitten auftraten.

Wie die optischen Fasern im Tectum verteilt waren, also welche Gebiete denerviert, besonders dicht innerviert, auffällig

dünn oder gar nicht innerviert waren, konnte mit Hilfe der Autoradiographie an Serienschnitten bestimmt werden. Die Silberkornverteilung in den optischen Schichten des Tectums, u.a. die in Stratum opticum und Stratum fibrosum et griseum superficiale, ließ sich besonders gut bei hundertfacher Vergrößerung betrachten. Alle Aussagen über Auswirkungen der Retinaläsion auf das Tectum, wo zwischen dicht innervierten, dünn innervierten oder nicht bzw. uninnervierten Zonen zu unterscheiden war, wurden über die Dunkelfeldanalyse der Tectumschnitte gewonnen. Die im Hellfeld schwarzen Silberkörner der Emulsion wurden nun im Dunkelfeld zu strahlenden Punkten vor schemenhaftem Hintergrund. Feinste Abstufungen in der Breite der Banden und in der Dichte der hell erscheinenden Silberkörner wurden auffallend sichtbar, deutlicher als mit einer Hellfeldoptik. Die Abstufung der Silberkorndichten innerhalb eines Schnittes, also in medio-lateraler Erstreckung des Tectums, sowie die Abstufung der Silberkorndichten der Schnitte untereinander, also in rostro-caudaler Erstreckung des Tectums, wurden protokolliert, und die Innervierungsunterschiede der Präparate durch verschieden dichte Punktierungsraster in die Schablonenzeichnung übertragen.

Eine mögliche Fehlerquelle in der Beurteilung der Innervierungsbreite und der Lage eines bestimmten Querschnittes im Gesamtverband kann in der häufig unzulänglichen Orientierung der Tecta während der Einbettung gesehen werden. Abweichungen des Tectums um wenige Grade in horizontaler oder vertikaler Richtung von der Ebene könnten sich z.B. auf die Breite der Markierungsbande so auswirken, daß Innervierungsunterschiede in medio-lateraler Richtung sich abzeichnen mögen und eine Fehleinschätzung der Tectumeffekte verursachen könnten.

In den Schablonendarstellungen wurde nur jeder zwanzigste Tectumschnitt gezeichnet; jeder Schnitt eines Tectums aber wurde im Mikroskop betrachtet und beurteilt, so daß die Darstellung zwar nur eine Auswahl der Schnitte berücksichtigt, diese aber repräsentativ für den betreffenden Tectumbereich ist. Die meisten Tectumeffekte erstreckten sich über mehr als 200 μm , so daß das gewählte Raster der Darstellungen keineswegs zu weitmaschig war, und ein Tectumeffekt in mehr als einer Zeichnung festgehalten wurde. Wo innerhalb dieser 200 μm = 20 Schnitte eine gravierende Veränderung im Innervierungsmuster auftrat, wurde für diese Tectumzone eine zusätzliche Zeichnung eingefügt.

Als weitere Fehlerquelle bei der Gewinnung von Tectum und Auge nach Töten des Tieres müssen unbeabsichtigte falsche Zuordnungen von Tecta und Augen berücksichtigt werden.

Der nach Eröffnen des Auges erfolgende Einschnitt dorsal geschah nach möglichst genauer Bestimmung der Augenachsen, die durch die symmetrische Pigmentverteilung und Lage der ventralen Fissur sich abzeichneten. Augen mit Läsionen waren häufig verformt und ließen von daher oft keine eindeutige Achsenbestimmung zu. Eine Verlagerung der Papilla in Richtung der Läsion wirkte sich weiterhin erschwerend auf die genaue Lokalisation der Augenachsen aus. Von daher sind Abweichungen der Zuordnung zwischen Lage der Läsion und der Tectumeffekte zu erklären und in der Auswertung der Tectuminnervation zu berücksichtigen.

Die meisten Rekonstruktionen von Retinaläsionen geschahen anhand von Serienschnitten, nachdem zunächst die Lage und Größe der Läsion in Aufsicht bestimmt worden war. In Serie F (L+L) und Serie C erfolgte die Bestimmung der Läsionen im

wesentlichen nur in Aufsicht. Größere Schwierigkeiten bereiteten Rekonstruktionen der Doppelläsionen in Serie F (LL), in denen bei Überlagerung zweier Retinaverletzungen keine Unterscheidung zwischen chronischer und akuter Verletzung mehr möglich war. Dort, wo sie getrennt voneinander waren, konnten sie unterschieden werden gemäß den in F aufgeführten Kriterien.

Die wichtigsten Vorgänge in einem Auge nach einer Verletzung mit Nervdurchtrennung und langer Überlebenszeit, die eine Bedeutung für eine veränderte Tectuminnervierung haben könnten, waren: Verkleinerung und Abrundungstendenzen des Auges durch die Läsion, Einwachsen von Bindegewebe, Verlagerung der Linse und damit irreversible Retinastörungen, sowie Verlagerung des Nervenausgangs, der Papilla, aus ventro-zentraler Position in Richtung der Läsion, die als neuer Ausgang der Axone dient.

Eine etwaige, schon hier eintretende Umordnung der Axone, abweichend vom normalen Muster, könnte Konsequenzen für die Verteilung reinnervierender Axone im Tectum haben, was sich einer Kontrolle im Rahmen dieser Arbeit entzieht (Scholes, 1977).

4.2. Kurze Literaturübersicht

Bevor und während diese Arbeit entstand, erbrachten mit unterschiedlichen experimentellen Ansätzen viele Autoren auf der einen Seite Unterstützung der Spezifitätstheorie, auf der anderen Seite Unterstützung der Plastizitätstheorie. Die meisten Aussagen wurden mittels elektrophysiologischer Ableitungen gewonnen, die auf verschiedenste operative Eingriffe in das retino-tectale System folgten. Solche Eingriffe bestanden

in Tectumablationen, Rotation bestimmter Tectumabschnitte, Tectumtransplantationen (Yoon, 1971, 1973; Sharma 1972; Horder, 1971; Arora, 1965, 1973; Straznicky, 1973; Gaze und Jacobson, 1963), ferner in kombinierten Tectumablationen und Retinaläsionen (Yoon, 1972; Scott, 1975; Meyer, 1975; Schmidt, Cicerone und Easter, 1974), und mit Retinaläsionen und weiteren Eingriffen allein am Auge, wie Drehung um 180° , Transplantationen und Fusion zweier Halbaugen (Jacobson und Gaze, 1965; Schmidt, 1977; Meyer, 1975; Gaze und Sharma, 1970; Straznicky, Gaze und Keating, 1971, 1974; Gaze, Jacobson und Szekeley, 1963, 1965).

Auch Beobachtungen und Eingriffe am embryonalen System, bei Amphibien, später sogar an Vögeln und Säugern brachten statt Klärung größere Komplexität in die ursprünglich so einfach erscheinende Fragestellung (Gaze, Chung und Keating, 1972, 1974; Hunt und Jacobson, 1972, 1974; De Long und Colombe, 1965; Crossland, Cowan et al., 1974; Lund und Lund, 1971, 1973; Schneider, 1973).

In vielen zusammenfassenden Artikeln wurde versucht, durch eine Zusammenschau vieler Einzelexperimente, einen Überblick ihrer Gemeinsamkeiten und Unterschiede, eine Lösung des Problems zu erarbeiten, bzw. einen triftigen Grund der kontroversen Aussagen zu entdecken. Doch gerade anhand dieser Übersichtsartikel wird deutlich, wie verwirrend und widersprüchlich die Forschungsergebnisse und die Conclusionen der Autoren noch heute sind (Sperry, 1965; Gaze, 1970; Jacobson, 1970; Hunt und Jacobson, 1973; Hunt, 1975; Meyer und Sperry, 1974).

4.3. Herleitung einer Hypothese zum Verhalten regenerierender Axone im Tectum

Die vorliegenden experimentellen Ergebnisse zur Reinnervierung des Tectums bei Goldfischen lassen sich weder als Unterstützung der Spezifitätstheorie noch der Plastizitätstheorie, wie sie seinerseits von Sperry und Kontrahenten entworfen wurden, verstehen. Es erscheint daher sinnvoll, die Ergebnisse nicht im Lichte dieses 'Entweder-Oder' der Theorien, sondern im Vergleich mit direkten experimentellen Ergebnissen anderer Autoren mit möglichst ähnlichem Versuchsaufbau, zu diskutieren.

Aussagen über Tectuminnervierung nach bestimmten Retinalläsionen, die einige Autoren auf Spezifität, andere auf Plastizität des Faserhaltens im Tectum schließen ließen, wurden weitgehend mit Hilfe großer Retinalläsionen (Halbretina oder mindestens Quadrantenläsionen) gewonnen, mit späterer elektrophysiologischer Ableitung aus dem Tectum oder, seltener, histologischer Bearbeitung desselben (Roth, 1974). Auch in neueren Experimenten (R.Meyer, 1975) in der Arbeitsgruppe Sperrys, wurde erneut dieser klassische Versuchsansatz über große Läsionen benutzt, und zwar an Goldfischen, erstmals mit einer Analyse der Tectuminnervierung mit Hilfe der Autoradiographie, so daß hier bei soweitreichender methodischer Übereinstimmung ein direkter Vergleich der Ergebnisse erfolgen kann.

Nach großen Halbretinalläsionen beobachtete Meyer bei nasaler Position derselben ein 'beinahe uninnerviertes' caudales Tectum, mit einem graduellen Übergang von rostraler normaler Innervationsdichte zu nicht innervierten caudalen Gebieten. (Im Kontrollfall, in dem der Läsion unmittelbar eine Tectumuntersuchung folgte, war ein abrupter Abfall ('drop-off') der

Markierung deutlich geworden.) Nach großen temporalen Läsionen entstand kein uninnervierter Bereich, sondern nur ein Unterschied zwischen rostraler schwächerer gegenüber caudaler Innervierungsdichte, der mit kleiner werdender temporaler Läsion weniger deutlich wurde.

Diese Ergebnisse nach großen nasalen und temporalen Läsionen sind in Übereinstimmung mit den hier dargestellten Faserverteilungen nach entsprechenden Läsionen. Und somit trifft auch hier die Feststellung zu, daß eine temporale Retina strengere Präferenz für das caudale Halbtectum, und eine nasale Retina kaum Präferenz bzw. Selektivität für ein Halbtectum zeige.

Ferner stehen die Aussagen aufgrund erkennbarer Präferenzen für ein rostrales bzw. caudales Halbtectum vor allem im nasalen Läsionsfall (bzw. nach Meyer wegen 'selectivity or preference for the appropriate tectal half'), im Widerspruch zu Yoons Evidenzen 1972 (einem Verfechter der Plastizitätstheorie) bezüglich einer elektrophysiologisch nachgewiesenen Expansion der temporalen Retina über das gesamte Tectum.

Und so sprechen die Befunde auch gegen die frühen Aussagen von Attardi und Sperry (1963; Verfechter der Spezifitätstheorie), die eine strikte, zellspezifische Zuordnung darlegten. Aber auch das von Meyer formulierte 'weniger rigide Chemoaffinitätsprinzip' ist als Erklärung nicht ausreichend.

Hier sollen die Innervierungsverteilung im Tectum und ihre Ursachen unter anderen Aspekten diskutiert werden, die zeigen, welche wesentliche Faktoren wirksam werden müssen, die Retina und Tectum zum Aufbau einer topologischen Beziehung führen. Diese 'determinierenden Faktoren des Faserverhaltens'

werden hergeleitet aus zuvor beschriebenen experimentellen Daten des Verlaufs der Normalinnervierung der Regeneration nach einfacher Nervdurchtrennung, den stets gleichartigen Reaktionen der Tectumreinnervierung nach definierten Retinaläsionen, und dem Nachweis der Retinotopie der retino-tectalen Projektion.

Um die Herleitung der Hypothese über Faktoren, die die Verteilung der Fasern im Tectum bestimmen, deutlich zu machen, seien die wichtigsten Ergebnisse und ihre Conclusionen wiederholt, und eine schematische Darstellung zur Verdeutlichung diskutierter Faseranordnungen hinzugefügt.

Die wesentliche Aussage über den normalen Verlauf der optischen Axone von rostral nach caudal betraf die Wahrung der Nachbarschaftsbeziehungen. Bezüglich eines seitlich gelegenen Bündels und seiner Axone gilt folgender Verlauf: vom seitlichen Bündel aus verlaufen Axone 'einwärts' median und leicht caudal 'abwärts'. Bei dieser Art der Anordnung bleibt im Terminationsbereich die Nachbarschaft von Axonen bewahrt, die zuvor als Bündel auch Nachbarn waren. Die Auflösung der traktförmigen Bündelanordnung erfolgt im Tectum in rostro-caudaler Richtung. Die Menge der Bündel nimmt caudalwärts ab, wodurch die 'Nebeneinander'-Nachbarschaft bezüglich der Terminationsareale zu einer 'Nacheinander'-Nachbarschaft in rostro-caudaler Richtung im Tectum wird.

Für die Darstellung einer normalen Bündel- und Faseranordnung diene das folgende Schema.



Abb.10: R = rostral C = caudal
Topl = Tractus opticus pars lateralis
Topm = Tractus opticus pars medialis

Jeweils lateral bzw. medial außen sind die nebeneinander angeordneten Bündel stellvertretend durch 1 bis 7 dargestellt; das Tectum stelle man sich in Zonen eingeteilt vor, wobei jede Zone von einer genau definierten Menge an Axonen innerviert wird. Zu Darstellungszwecken tragen die Tectumzonen die gleiche Zahlenbezeichnung wie das jeweilige Axonbündel, das diese Zone innerviert (1 bis 7).

Für die Darstellung der Beziehung zwischen Retinasektoren und Tectumzonen diene die Abb.11.

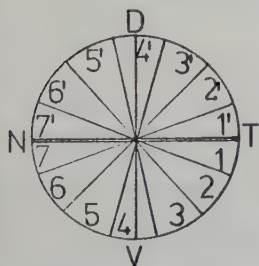
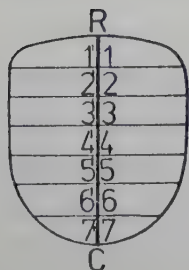


Abb.11: N = nasal T = temporal D = dorsal
V = ventral R = rostral C = caudal

Die beiden Halbretinae projizieren getrennt auf das Tectum, so daß von daher gesehen jedes Tectum aus zwei 'Halbtectae' besteht, deren Grenze die rostro-caudale Mittellinie bildet. Beide Halbtectae erhalten in gleicher Weise Innervierung ihrer Halbretinae. Die Tectumzonen 1 bis 7 von rostral nach caudal entsprechen ganz bestimmten Retinabezirken: Zone caudal 7 entspricht der nasalen Retina, rostral 1 der temporalen, 4 der Mitte einer Halbretina, usw..



Mit solchermaßen strukturierter Faseranordnung entsteht über die Tracti eine topologische Abbildung der Retina auf das Tectum.

Zur Wiederherstellung dieser Ordnung im Reinnervationsprozeß ziehen die Fasern, rostral beginnend, rostro-medial, mit allmählich median = einwärts gerichtetem Verlauf, mit allmählicher caudaler Innervierung. Die regelhafte Folge, mit der die Fasern ins Tectum vordringen, ist deutlich ein zeitabhängiger Vorgang. Die Fasern erreichen das Tectum nicht gleichzeitig, sondern geordnet nacheinander.

Die Abfolge der Reinnervierung in jeder Tectumhälfte verläuft unabhängig von der anderen, gemäß der Halbbretina - Halbtectum - Projektion des Normalfalls. Zur ordentlichen Reinnervierung eines Halbtectums ist die gleichzeitige Anwesenheit des anderen Halbtraktes nicht notwendig.

Die Unabhängigkeit der Halbbretinae (Halbtrakte) zeigt sich auch in der Innervierung über eine Fragmentretina. Nach Zerstörung einer dorsalen oder ventralen Halbbretina bleibt die entsprechende Tectumhälfte uninnerviert, und die Tectumhälfte, die der unverletzten Halbbretina entspricht, ist retinotopisch von rostral bis caudal reinnerviert. Hatte eine dorsale oder ventrale Retinahälfte eine kleine Läsion erlitten, so zeigt nur das entsprechende Halbtectum eine veränderte Innervation; das andere Halbtectum erscheint völlig normal.

Die Gesetzmäßigkeit in diesem und in den Innervierungsprozessen nach anderen Läsionen (nasal, temporal, etc.) mit Wahrung der Retinotopie führte zu der anfänglichen Fragestellung in E, was die Fasern zur Aufrechterhaltung eines bestimmten Innervationsmusters (bzw. Faserverteilung) über mehr als ein halbes Jahr führen mag.

Determinierende Faktoren des Faserverhaltens

Deutlich geworden ist, daß offensichtlich ein Halbtrakt eine Einheit bildet, und die Zugehörigkeit zu einem Halbtrakt im wesentlichen durch die Herkunft aus einer Halbbretina determiniert ist. Und eine Eigenschaft der von einer Halbbretina regenerierenden Fasern ist die (I) Halbtraktspezifität.

Retinaläsionen, die kleiner als eine halbe Retina sind, lassen einen uninnervierten Bereich im reinnervierten Tectum nur nach einer nasalen Läsion entstehen. Alle anderen Läsionen in einer dorsalen oder ventralen Halbbretina (also kleiner Läsionen) zeigen eine nicht unterbrochene Faserverteilung über das Tectum. Es scheint, als entstünde zwischen den regenerierenden Fasern eines Traktes im Tectum, z.B. im mittleren Tectum, keine Lücke, keine Unterbrechung einer von rostral beginnenden fortlaufenden Innervierung in caudaler Richtung und damit keine Unterbrechung der Nachbarschaftsbeziehungen. Wenn ein lückenloses 'Aneinanderschließen' geschehen konnte, kann das entfernteste Tectungebiet, das caudale, uninnerviert bleiben, wenn die normalerweise dorthin ziehenden Fasern fehlen. So erscheint ein weiterer wichtiger Aspekt im Reinnervationsverhalten die Wahrung des Zusammenhaltes der Fasern eines Halbtraktes zu sein, was bezeichnet wird als (II) Kontiguität.

Einhaltung der Traktspezifität und Kontiguität der Fasern reichen jedoch nicht aus, um alle Innervationsbilder zu erklären; denn: fehlt durch eine große dorsale oder ventrale Verletzung ein wesentlicher Teil der Fasern, so wäre (nach den bisher genannten Prinzipien der Traktspezifität und Kontiguität) eine zusammenhängende Reinnervierung des Tectums denkbar, die rostral angefangen bis zur Mitte fortläuft und dann caudalwärts abbricht, wenn die zur Verfügung stehende Fasermenge

erschöpft ist. Dabei erhielt jede rostrale bis mediane Tectumzone etwa die gleiche Menge an Terminalen wie vor dem Eingriff, wobei stets caudale Zonen unversorgt blieben. Das Innervierungsbild nach dorsalen oder ventralen Verletzungen zeigt aber im Gegensatz zu der gerade angedeuteten Möglichkeit eine rostro-caudale durchgängige Innervierung, die allerdings im Vergleich zur Kontrollseite, je nach Läsionsgröße, erheblich verdünnt sein kann. Bei kleinen Läsionen ist der Verdünnungseffekt vor allem im mittleren Tectumbereich deutlich, bei großen Läsionen durchgängig von rostral bis caudal. Die Fasern müssen befähigt sein, eine Präferenz für die Tectumzone beizubehalten, die sie im Normalfall und vor der Nervendurchtrennung mit Afferenzen versorgt haben, kurz bezeichnet als (III) Zonenpräferenz.

Im normalen, vollständigen Halbtrakt sind die Fasern so angeordnet, daß das Bündel, das den median innersten Platz im Stratum opticum einnimmt, von Ganglienzellen der temporalen Retina stammt. Fehlen eben diese, wie im Falle einer temporalen Läsion, bleibt nicht etwa das rostrale Tectum uninnerviert. Eine bestimmte andere Fasermenge bildet dann - wenn die temporalen durch die Läsion ausfallen - das innerste Bündel im Stratum opticum des Tectums und versorgt rostrale Bereiche mit Afferenzen. Diese Tendenz der Fasern muß stärker sein, als nur die direkte Innervation der präferentiellen Zone zu vollziehen. Durch dieses Verhalten der jeweils 'ersten' Fasern und dem Bestreben nach Kontiguität mit den anderen Fasern, schließen sich die nächstfolgenden Fasern den ersten an, usw., was als (IV) rostrale Präferenz bezeichnet wird. Es scheinen bei diesem Innervationsverhalten nach temporaler Läsion zwei entgegengesetzte Kräfte auf die Fasern einzuwirken, nämlich für

die nun ersten eintretenden im rostralen Tectum Terminalen zu bilden (rostrale Präferenz) und für die letzten in adäquate caudale Zonen zu ziehen (Zonenpräferenz). Wie ein überdehntes Netz 'spannen' sich die Fasern so über das Tectum, wodurch eine gleichmäßig verdünnte Innervierung von rostral nach caudal erfolgt.

Kontiguität einerseits, rostrale Präferenz und die Tendenz, möglichst die präferentielle Terminationszone im entsprechenden Halbtectum wiederzubesetzen, lassen die Fasern zum Ausgleich uninervierter mittlerer Zonen fähig erscheinen, zur (V) Kompensation von Innervationslücken (was als eine 'abgeleitete' Eigenschaft zu verstehen ist).

Eine besondere Situation scheint sich für die jeweils am weitesten caudal sich befindenden Fasern zu ergeben, die im Falle einer nasalen Läsion keine caudaleren Nachbarn vorfinden. Das uninervierte Gebiet mag sie zum begrenzten Vordringen in nicht adäquates Tectumgebiet stimulieren, aber stets so, daß Kontiguität zu rostraleren Fasern erhalten bleibt, so daß dort kein völliges Ausbreiten geschehen kann.

Darstellung im Modell

Die Tectumeffekte, wie sie sich bei der Reinnervation nach Läsionen bestimmter Retinabezirke ergeben, sollen nun in einer schematischen Zeichnung, wie sie für den Normalfall entworfen wurde, dargestellt werden (vergl. Abb.13, Halbtectum A).

Bei dieser Darstellung soll das im vorausgegangenen Abschnitt diskutierte mögliche Faserverhalten im Vordergrund stehen, das die beschriebenen Tectumeffekte erklären soll.

Durch eine kleine nasale Halbretinalläsion fehle ein bestimmtes Faserbündel, Bündel 7 (vergl. Abb.13, Halbtectum B).

Die Faserbündel 1 bis 6, die rostral ins Tectum eintreten, innervieren, sich aneinander orientierend, in exakter Reihenfolge von rostral nach caudal die Tectumzonen. Daß das am weitesten außen liegende Bündel 7, das das caudale Tectum versorgen sollte, fehlt, hat keinen Einfluß auf den geordneten Verlauf der Bündel 1 bis 6. Den Fasern des nun letzten Bündels (6) steht nun aber mehr freies Tectumareal gegenüber als dies normalerweise der Fall wäre, wenn Fasern des Bündels 7 sich caudal anschließen würden. Diese nun letzten Fasern aus Bündel 6 mögen einerseits Kontiguität mit den zu ihnen rostral gelegenen Fasern halten, und zusätzlich die Tendenz haben, sich in uninnerviert gebliebenes caudales Tectumgebiet hin auszudehnen.

Ergebnisse aus E deuten darauf hin, daß die Fasern an ihre rostralen Nachbarn anschließen, teilweise auch in nicht adäquates caudales leeres Tectumgebiet eindringen, allerdings nicht beliebig weit. Es bleibt eine caudal uninnervierte Tectumzone bestehen, jedoch bedingen zum großen Teil die Fasern in nicht adäquaten Gebieten den dünn innervierten Übergangsbereich zwischen normal und nicht innerviert.

Der caudal nicht innervierte Bereich nach nasaler Verletzung ist stets kleiner als die Anzahl der fehlenden Ganglienzellen es erwarten ließe, ungeachtet, ob nur Bündel 7 oder 6 und 7 fehlen, da stets das letzte sich in leere Gebiete ausdehnt (vergl. Abb. 14, Halbtectum G). Daraus folgt auch, daß die unverletzte Restretina nicht mit dem völlig normal innervierten rostralen Gebieten größenmäßig übereinstimmt.

Abb. 13

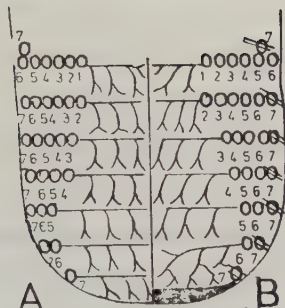
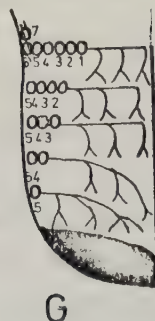


Abb. 14

Abb. 13: Halbtectum A:

Darstellung der Faserverteilung in einem Halbtectum im Normalfall

Bündel 7 steht stellvertretend für rostral noch nicht in der Ebene angeordnete Bündel

Halbtectum B:

Darstellung der Faserverteilung in einem Halbtectum nach kleiner nasaler Läsion mit Ausfall geringer Fasermenge, hier Bündel 7

Ausgefallene Bündel sind durchgestrichen

Abb. 14: Halbtectum G:

Darstellung der Faserverteilung in einem Halbtectum nach großer nasaler Läsion mit Ausfall einer großen Fasermenge, hier Bündel 6 und 7

Angenommen, die zentralsten Faserbündel seien durch eine dorsale oder ventrale Läsion ausgeschaltet (vergl. Abb. 15). Schon von Beginn der Innervierung rostral an fehlt sowohl den für rostral bestimmten Faserbündeln wie auch den für caudal bestimmten ihr mittlerer Nachbar (4). Die einfachste Lösung im Innervationsverhalten ist die, daß Bündel 3 und 5 Nachbarn werden (vergl. Abb. 15, Halbtectum C). Daraus würde folgen, daß die rostralen Bündel und Fasern 1 bis 3 weiter caudalwärts verschoben werden, während 5 bis 7 sich weiter rostral an sie anschließen. Dabei ist die Einhaltung präferentieller Terminationszonen nur bedingt möglich. Im Falle kleiner Läsio-

nen reichte es aus, wenn nur 2, 3 und 5 und 6 an der Kompensation der uninervierten Zone 4 teilnahmen. 1 und 7 könnten ihre Präferenzzonen beibehalten. Dies scheint der Fall zu sein, da oft nach kleiner dorsaler oder ventraler Verletzung ganz rostral und caudal keine Abnahme der Innervationsdichte zu sehen ist, wohl aber im gesamten mittleren Tectum.

Bei Ausfall größerer Fasermengen bei großen dorsalen oder ventralen Läsionen (vergl. Abb. 15, Halbtectum D; hier: 3, 4 und 5) wird bei Beibehaltung der Kontiguität der Fasern es 1 und 2 und 6 und 7 nicht möglich sein, in den ihnen normalerweise entsprechenden Zonen zu terminieren. Sie alle werden von rostral bis caudal die 'sehr verdünnte Innervation nach grossen dorsalen oder ventralen Läsionen' machen. Die angenommene Tendenz der Fasern, stets in ihren präferentiellen Zonen zu endigen, unterliegt hier dem Bestreben der Fasern, im Verband zu bleiben und keine Lücke zwischen sich bestehen zu lassen, Kontiguität zu wahren.

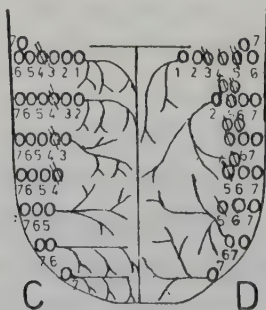


Abb. 15: Halbtectum C:

Darstellung der Faserverteilung in einem Halbtectum nach kleiner dorsaler oder ventraler Läsion mit Ausfall geringer Fasermenge, hier Bündel 4

Halbtectum D:

Darstellung der Faserverteilung in einem Halbtectum nach großer dorsaler oder ventraler Läsion mit Ausfall größerer Fasermengen, hier Bündel 3, 4 und 5

Nach kleinen temporalen Läsionen, in denen nur wenige Bündel ausfallen, wird das direkt folgende - bzgl. des Modells Bündel 2 - als nun das am weitesten zur Tectummitte hin liegende mit der rostralen Innervierung beginnen; Bündel 3 wird sich anschließen, doch mit dem Bestreben, seine Nachbarschaft zu 4 zu wahren. Mit der gleichzeitig wirksamen Tendenz der Fasern, möglichst ihre präferentiellen Zonen zu besetzen, entsteht - für den Fall kleiner temporaler Läsionen - eine nur auf das rostrale Tectum beschränkte verdünnte Innervierung. Bei grossen temporalen Läsionen wird eine Kompensation über weite Bereiche erfolgen und dadurch eine Verdünnung über das rostro-caudale Halbtectum entstehen (vergl. Abb.16, Halbtectum E).

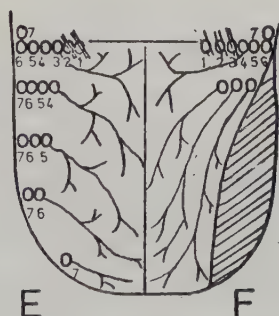


Abb.16: Halbtectum E:

Darstellung der Faserverteilung in einem Halbtectum nach größerer temporaler Läsion mit Ausfall von Bündel 1 und 2

Halbtectum F:

Darstellung der Faserverteilung in einem Halbtectum nach großer temporaler Läsion mit Ausfall der Bündel 1, 2 und 3 (vergl. Text)

Bündel 4 z.B. mag dadurch als erstes = innerstes Bündel im rostralen Tectum Terminalen bilden. Für die folgenden Bündel 5 bis 7 besteht die Tendenz, weit nach caudal zu ziehen, andererseits aber auch die Notwendigkeit, an Bündel 4 anzuschlies-

sen. Aus diesen möglicherweise gleichstarken Kräften mag sich als Lösung eine gleichmäßige Innervierung über das betroffene Halbtectum ergeben. Die Faserbündelanzahl ist sehr vermindert, und somit ist die Innervierungsdichte herabgesetzt, und es entsteht die auffallend dünne Innervierungsbande nach großer temporaler Läsion.

Zur Erklärung einer in einigen Fällen temporaler Verletzung seitlich entstehenden Lücke diene der folgende hypothetische Faserverlauf (vergl. Abb.16, Halbtectum F): Die Faserbündel, ihrer innersten Nachbarn beraubt, schließen sich, wie oben erwähnt, an das nun erste Bündel 4 an. Möglicherweise behalten sie dabei nicht ihre alten Plätze in der seitlich außen liegenden Bündelzone bei, sondern verlagern sich medianwärts. Um die caudaleren Zonen mit Fasern zu versorgen, ziehen sie von ihrer bereits 'einwärts' verlagerten Position schräg abwärts und versorgen wie ein Netz mit gedehnten Maschen die Terminationszonen. Es besteht keine Notwendigkeit, die außen gelegenen Bündelbereiche mit Terminalen zu versorgen, so daß diese Zone uninnerviert bleibt.

Im Rahmen dieser Betrachtungsweise mit den das Faserverhalten determinierenden Faktoren I bis V, wird es möglich, sowohl die Effekte größerer als auch kleinerer Retinaläsionen und ihre Wirkung auf die bald folgende Tectuminnervierung zu erklären. Im Grunde wurde es durch die Vielzahl verschiedener kleiner Retinaläsionen erst möglich, vor allem durch dorsale und ventrale Läsionen, die 'das Faserverhalten determinierenden Faktoren' zu charakterisieren. Es ist deutlich geworden, daß nicht nur die Frage, ob eine Retinaläsion ein korrelierendes uninnerviertes Tectumareal zur Folge hat oder nicht, was häufig als Kriterium zur Entscheidung über 'Spezifität' oder

'Plastizität' benutzt wird, von Bedeutung ist. Sondern besonders wichtig ist die Frage, wie die Verteilung von Fasern als Reaktion auf eine Retinaläsion geschieht.

Im Vordergrund einer solchen Betrachtung stehen vor allem die Eigenschaften der Axone der Retinaganglienzellen, die auch nach Störung ihres Verbandes durch Retinaläsion fähig sind, sich in retinotopischer Weise im Tectum anzuordnen. In diesem Zusammenhang nun muß die Rolle des Tectums erneut diskutiert werden, da im Grunde allein mit den Eigenschaften retinaler Axone, eine retinaautonome geordnete Projektion auf das Tectum denkbar wäre, ohne einen Einfluß des Tectums selber.

Die hier vorgelegten experimentellen Daten sprechen eindeutig dafür, daß dem Tectum ein Einfluß auf die Art der Projektion zukommt, was in 'Zonenpräferenz' als ein das Faserverhalten determinierender Faktor berücksichtigt wurde. Eine plausible Lösung in der Frage, ob das Tectum einen wesentlichen Einfluß habe oder nicht, scheint durch das Ergebnis von Schmidt (1977) gegeben: Der Autor zeigt, daß die Zeit zwischen Entzug retinaler Afferenzen und erneuter Reinnervierung des Tectums ausschlaggebend ist, wie sich die Projektion einer Fragmentretina im Tectum darstellt. Nach lang andauerndem Denervationszustand hatte das Tectum jeglichen selektiven Einfluß bezüglich ankommender retinaler Axone verloren, so daß eine gleichförmige Ausbreitung einer Teilretina über ein ganzes Tectum entstehen konnte, was nach bald erfolgender Regeneration nicht geschieht.

Der Einfluß des Tectums, der nach schneller Regeneration ohne langen Denervationszustand existiert - und auch hier gezeigt werden konnte - könne darauf zurückzuführen sein, daß die regenerierenden Fasern noch ein Tectum mit 'Prägung' vorfinden, eine Prägung nämlich, die von der kurz vor der Regene-

ration existierenden normalen Innervierung durch retinale Axone herkommt.

Das sich hier abzeichnende Innervationsbild könnte so gesehen ein Resultat aus einer in erster Linie durch die Retina-axone erbrachten Ordnung und dem noch existierenden Tectum-einfluß sein. Diese Art der Tectuminnervierung stellt in sich einen stabilen Zustand dar, obwohl verschieden von einer 'normalen' Innervierung im üblichen Sinne (d.h. einer aus einem ungestörten Entwicklungsprozeß hervorgegangenen Innervierung), und verschieden auch von einer nach Denervationszeit entstandenen 'normalen' Innervierung. Sie ist unter Berücksichtigung der zum Zeitpunkt der erfolgenden Reinnervierung wirkenden Faktoren die einzig mögliche Innervierungsform, die nur zu einem anderen Zeitpunkt sich anders darstellen könnte.

So gesehen kommt dem Tectum nur unter den speziellen Voraussetzungen dieser Versuche eine selektive Wirkung zu, die bei anderer Versuchsstruktur anders oder nicht zum Ausdruck kommen sollte.

Einen Hinweis auf eine Änderung der retino-tectalen Beziehung nach langer Denervation des Tectums gibt in 3.7. der Befund, daß optische Axone nach Enukleation des contralateralen Auges im ipsilateralen Tectum angetroffen werden können, was im Normalfalle nicht zu beobachten ist.

Vielleicht hat der Sperry'sche Frosch mit 'verdrehten' Augen doch eine Chance, durch Sprung in die richtige Richtung Fliegen zu fangen, wenn er zuvor einjähriges Blindsein überlebt.

ZUSAMMENFASSUNG

Charakteristika regenerierter Faserverbindungen im retino-tectalen System des Goldfisches wurden nach operativen Eingriffen, wie Durchtrennung des Nervus opticus und Retinaläsionen, deutlich und konnten unter Ausnutzung des intraaxonalen Transports von Tritium-markierten Aminosäuren, histologischer Bearbeitung und autoradiographischen Techniken erarbeitet werden.

Optische Axone im Tectum erscheinen geordnet im Stratum opticum, zweigen sich im Stratum fibrosum et griseum superficiale auf und treten in synaptische Kontakte mit dendritischen und axonalen Elementen des Neuropil. Regenerierte optische Axone folgten in einem zeitabhängigen Regenerationsprozeß im Tectum, beginnend mit Tag 10 nach Nervdurchtrennung, bestimmten Gesetzmäßigkeiten ihres Verlaufs, so daß sie nach vollendeter Regeneration ca. ab Tag 30 nach Nervdurchtrennung eine ähnliche Anordnung im Stratum opticum aufwiesen, wie normale Axone. Auf elektronenmikroskopischer Ebene war es möglich, zu zeigen, daß regenerierte optische Axone die gleichen synaptischen Beziehungen mit Elementen des Neuropils aufnehmen wie normale.

Eine retinotopisch organisierte Projektion der retino-tectalen Verbindung konnte mit Hilfe von Retinaläsionen und der ihnen folgenden Denervation bestimmter Tectumareale sichtbar gemacht werden, und eine ähnliche, möglicherweise weniger strikte retinotopische Beziehung für die regenerierte retino-tectale Verbindung nahegelegt werden.

Regenerierte Axone einer Fragmentretina nach Retinaläsion

und Nervdurchtrennung stellen eine besondere Projektionsbeziehung mit dem Tectum dar.

Regenerierte Fasern einer temporalen Fragmentretina nach nasaler Läsion waren in hoher Dichte im rostralen Tectumbereich anzutreffen, in geringer Dichte in einer anschließenden Zone, wobei häufig ein caudaler Bereich uninnerviert erschien.

Regenerierte Fasern einer nasalen Retina nach temporaler Läsion waren über das Tectum annähernd gleichverteilt.

Nach kleinen nasalen oder temporalen Läsionen einer dorsalen oder ventralen Halbbretina spiegelte sich eine veränderte Faserverteilung nur im korrespondierenden Halbtectum wider, - nach nasalen Läsionen ein caudales uninnerviertes und dünn innerviertes Halbtectum im Anschluß an ein normal dicht innervertes rostrales Halbtectum, nach temporalen Läsionen eine dünne Innervation des Halbtectums, i.a. ohne uninnervierte Bereiche. Das jeweils der nicht verletzten Halbbretina entsprechende Halbtectum schien normal innerviert.

Mit den Erscheinungen im Tectum nach einer Teil-Läsion in der Fragmentretina nach einjähriger Regenerationszeit der Fasern dieser Teilretina konnte nahegelegt werden, daß eine definierte Zuordnung von Retinagebieten und Tectumarealen auch in diesem Teilretina - Tectum - Bezugssystem existiert.

Erstmals konnte unter bestimmten Bedingungen eine ipsilaterale Projektion regenerierter retinaler Fasern ins Tectum neben einer normalen contralateralen Innervation gezeigt werden. Voraussetzung zu einer solchen ipsilateralen Innervation war Enukleation des contralateralen Auges und längere Überlebenszeit des Tieres in diesem Zustand und anschließende Nervdurchtrennung des Nervus opticus des anderen Auges.

Untersuchungen von Wachstumsvorgängen der Retina mit Tritium-Thymidin und Autoradiographie ließen neben der normalen Zellproliferation am marginalen Rand anhand der Markierung auch auf Zunahme interstitieller Retinaneurone schließen. Eine Nervdurchtrennung erhöhte oder verminderte die normale Wachstumsrate nicht, während einer Retinaläsion eine erhöhte Anzahl neugebildeter Zellen am unmittelbaren Läsionsrand folgte.

Diese Experimente zur Regeneration der retino-tectalen Verbindung trugen weder zur Unterstützung der bestehenden Plastizitäts- oder der Chemospezifitätstheorie bei. Stattdessen ließen sich aus der Zusammenschau der Experimente Faktoren herleiten, die möglicherweise optische Axone im Regenerationsprozeß beeinflussen. Unter dem Einfluß dieser angenommenen determinierenden Faktoren kann eine geordnete Projektion regenerierter optischer Axone ins Tectum wiederhergestellt werden, die in einer gewissen Retinotopie der Beziehung ihren Ausdruck findet.

- Arora, H.L. & Sperry, R.W.: Color discrimination after optic nerve regeneration in the fish *Astronotus ocellatus*
Devel. Biol. 7, 234 - 243 (1963)
- Attardi, D.G. & Sperry, R.W.: Preferential selection of central pathways by regenerating optic fibers
Exp. Neurol. 7, 46 - 64 (1963)
- Crossland, W.J., Cowan, W.M., Rogers, L.A. & Kelly, J.P.: The Specification of the Retino-tectal Projection in the chick
J. Comp. Neurol. 155, 127 - 164 (1974)
- DeLong, R.G. & Coulombre, A.J.: Development of the retino-tectal topographic projection in the chick embryo
Exp. Neurol. 13, 351 - 363 (1965)
- Gaze, R.M.: The formation of nerve connections
New York: Academic Press, 1970
- Gaze, R.M.: Neuronal specificity
British Medical Bulletin 30, 116 - 121 (1974)
- Gaze, R.M. & Jacobson, M.: A study of retinotectal projection during regeneration of the optic nerve in the frog
Proc. Roy. Soc., London, Ser.B, 157, 420 - 448 (1963)
- Gaze, R.M., Chung, S.H. & Keating, M.J.: Development of the Retinotectal Projection in *Xenopus*
Nature New Biology 236, 133 (1972)
- Gaze, R.M., Keating, M.J. & Chung, S.H.: The evolution of the retinotectal map during development in *Xenopus*
Proc. Roy. Soc., London, Ser.B, 1964

- Gaze, R.M., Jacobson, M. & Scékély, G.: The retinotectal projection in *Xenopus* with compound eyes
J. of Physiology (London), 165, 484 - 499 (1963)
- Gaze, R.M., Jacobson, M. & Scékély, G.: On the formation of connexions by compound eyes in *Xenopus*
J. of Physiology (London), 176, 409 - 417 (1965)
- Gaze, R.M. & Sharma, S.C.: Axial differences in the reinnervation of goldfish optic tectum by regenerating optic nerve fibers
Expl. Brain Res., 10, 171 - 181 (1970)
- Grafstein, B.: Transport of Protein by Goldfish Optic Nerve Fibers
Science 157, 196 (1967)
- Horder, T.J.: Retention, by fish optic nerve fibers regenerating to new terminal sites in the tectum, of 'chemospecific' affinity for their original sites
J. of Physiology (London), 216 (1971)
- Hunt, R.K.: Developmental programming for retinotectal patterns
Ciba Foundation Symposium, 29, 129 - 157 (1975)
- Hunt, R.K. & Jacobson, M.: Specification of positional information in retinal ganglion cell of *Xenopus*
PNAS US 69, 780 - 783
- Hunt, R.K. & Jacobson, M.: Neuronal specificity revisited
Current Topics in Developmental Biology, 8, 203 - 259 (1973)
- Hunt, R.K. & Jacobson, M.: Specification of positional information in retinal ganglion cells of *Xenopus laevis*: Intra-ocular control of the time of specification
PNAS U.S. 71, 3616 - 3620 (1974)

Jacobson, M: Developmental Neurobiology

New York: Holt, 1970

Jacobson, M. & Gaze, R.M.: Selection of appropriate tectal connections by regenerating optic nerve fibers in adult goldfish
Exp. Biol. 13, 418 - 430 (1965)

Jacobson, M. : Histogenesis of retina in the clawed frog with implications for the pattern of development of retino-tectal connections

Brain Res., 103, 541 - 545 (1976)

Jacobson, M.: Neuronal Recognition in the Retinotectal System
Neuronal Specificity, Chapman & Hall, London 1976

Keefe, J.R.: An Analysis of Urodelian Retinal Regeneration
Studies of the Cellular Source of Retinal Regeneration in Triturus Cristatus Using ³H-Thymidine

J. Exp. Zool., 184, 239 - 258, 1973

Laufer, M. & Vanégas, H.: The Optic Tectum of a Perciform Teleost. II Fine structure

J. of Comp. Neurol., 154, 61 - 97 (1974)

Lund, R.D. & Lund, J.S.: Reorganization of the retinotectal pathway in rats after neonatal lesions

Exp. Neurol. 40, 377 - 390 (1973)

Meyer, R.L.: Factors affecting regeneration of the retino-tectal projection (Doctoral dissertation, Caltec, 1974)

Diss.Abstacts Int., 1975, 35, 1510 B

(Ann Arbor Mich. University Microfilms No 74 - 2160B)

Meyer, R.L. & Sperry, R.W.: Tests for neuroplasticity in the anuran retinotectal system

Exp. Neurol., 40, 525 - 539 (1973)

Meyer, R.L. & Sperry, R.W.: Explanatory models for neuro-
plasticity in the retinotectal connections

In Stein, Rosen & Butters, New York, Academic Press (1974)

Meyer, R.L. & Sperry, R.W.: Retinotectal Specificity.

Chemoaffinity Theory

In Studies on the Development of Behaviour and the Nervous
System, Vol. 3, Gilbert Gottlieb, Academic Press, New York, 1976

Murray, M.: Delayed regeneration of the retino-diencephalic
projections in the goldfish

Brain Res. 125, 149 - 153 (1977)

Répérant, J., Lemire, M., Miceli, D. & Peyrichoux, J.:

A radioautographic study of the visual system in freshwater
teleost following intraocular injection of tritiated fucose
and proline

Brain Res., 118, 123 - 131 (1976)

Roth, R.L.: Normal and regenerated retino-tectal projections
in the goldfish (Doctoral dissertation, Case Western Reserve
University, 1972)

Diss. Abstracts Int. , 1972, 33, 4085B - 4086 B
(Ann Arbor Mich. University Microfilms No. 73 - 6335)

Schmidt, J.T.: Expansion of the Half Retinal Projection to
the Tectum in Goldfish

Ph. D. Thesis, University of Michigan, 1976

Schmidt, J.T.: Retinae fibers alter tectal positional markers
during expansion of the half retinal projection in Goldfish

J. Comp. Neur., 177, 279 - 300 (1977)

- Schmidt, J.T., Cicerone, C.M. & Easter, S.S.: Expansion of the half retinal projection to the tectum in goldfish: An electrophysiological and anatomical study
J. Comp. Neurol., 177, 257 - 278 (1977)
- Schneider, G.E.: Early lesions of superior colliculus: Factors affecting the formation of abnormal retinal projections
Brain, Behaviour and Evolution 8, 73 - 107 (1973)
- Schonbach, J., Schonbach, Ch. & Cuénod, M.: Rapid Phase of Axoplasmic Flow and Synaptic Proteins
J. Comp. Neurol. 141, 485 - 490 (1971)
- Scott, M.Y.: Functional capacity of compressed retinotectal projection in goldfish
Anat. Rec., 181, 474 (1975)
- Sharma, S.C.: Reformation of retinotectal projections after various tectal lesions in goldfish
Exp. Neurol., 34, 171 - 182 (1972)
- Sperry, R.W.: Optic nerve regeneration with return of vision in anurans
J. Neurophysiol. 7, 57 - 69 (1944)
- Sperry, R.W.: Chemoaffinity in the orderly growth of nerve fiber patterns and connections
PNAS U.S., 50, 703 - 710 (1963)
- Sperry, R.W.: Embryogenesis of behavioral nerve nets
In R.L. Dehaan & H. Ursprung (Eds.) Organogenesis
New York, Holt, 161 - 186 (1965)
- Stone, L.S. & Zaur, J.S.: Reimplantation and transplantation of the adult eye in the salamander (*Triturus viridescens*) with return of vision
J. exp. Zool. 85, 243 - 269 (1940)

Straznický, K.: The formation of the optic fibre projection after partial tectal removal in *Xenopus*

J. Embryol. exp. Morph., 29, 397 - 409 (1973)

Straznický, K., Gaze, R.M. & Keating, M.J.: The retinotectal projection after uncrossing the optic chiasma in *Xenopus* with one compound eye

J. Embryol. exp. Morph., 26, 523 - 542 (1971)

Straznický, K., Gaze, R.M. & Keating, M.J.: The retinotectal projection from double-ventral compound eye in *Xenopus laevis*

J. Embryol. exp. Morph., 31, 123 - 137 (1974)

Stürmer, C.: Untersuchungen zur Spezifität von Nervenverbindungen beim Goldfisch (*Carassius auratus*)

Diplomarbeit 1975

Yoon, M.: Reorganization of retinotectal projection following surgical operations on the optic tectum in goldfish

Exp. Neurol., 33, 395 - 411 (1971)

Yoon, M.: Reversibility of the reorganization of retinotectal projection in goldfish

Exp. Neurol., 35, 565 - 577 (1972)

Yoon, M.: Transposition of the visual projection from the nasal hemiretina onto the foreign rostral zone of the optic tectum in goldfish

Exp. Neurol., 37, 451 - 462 (1972)

Yoon, M.: Retention of the original topographic polarity by the 180° rotated tectal reimplant in young adult goldfish

J. of Physiology (London), 233, 575 - 588 (1973)

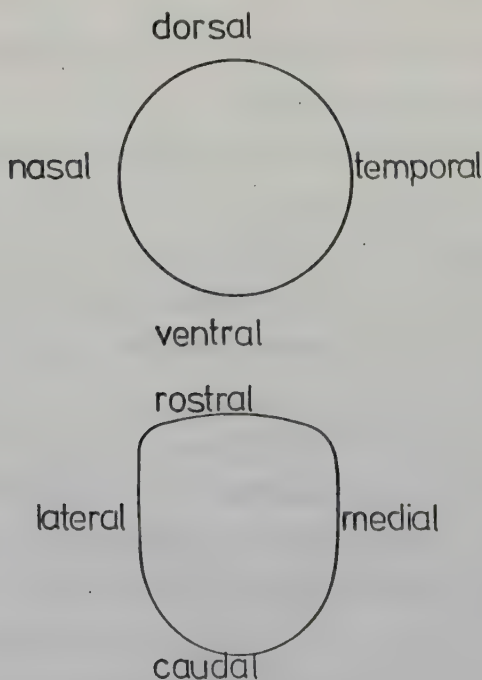
Schematische Darstellung von Retinaläsionen und
Tectumeffekten

Ergebnisse der Versuchsserien B_a, C, D, E und F

Allgemeine Erklärung zur Darstellungsweise:

Alle Augen sind in gleicher Orientierung abgebildet, so
daß stets dorsal oben, ventral unten, nasal links und
temporal rechts sich befindet.

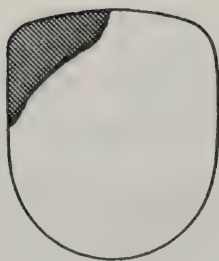
Für die Tecta ist eine solche Orientierung gewählt, daß
die laterale Tectumhälfte links, die mediale Tectumhälfte
rechts, rostral oben und caudal unten liegt.



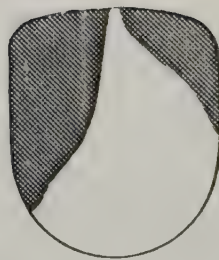
zu Abb.A1

Schematische Darstellung der Faserverteilung im Tectum nach verschieden langen Regenerationszeiten nach Nervdurchtrennung mit verschieden weit fortgeschrittener Reinnervation der beiden Halbtecta über die Halbtracti Tractus opticus pars lateralis (Topl) und Tractus opticus pars medialis (Topm)

- a) Beginnende Regeneration zwischen Tag 10 und 12 nach Nervdurchtrennung
Reinnervation über nur einen Halbtrakt, Topl
- b) Regeneration zwischen Tag 14 und 20
Die Reinnervation des lateralen ist weiter fortgeschritten als die des medialen Halbtectums.
- c) Regeneration zwischen Tag 20 und 30
- d) Regeneration ab Tag 30 mit vollständiger Reinnervation des Tectums



a



b



c



d

Abb. A1

zu Abb.A2 bis A18

Retinaläzionen setzen sich als dunkle Flächen innerhalb der als Kreis dargestellten Retina ab. Eine Darstellung der Innervierungsgradienten im Tectum erfolgt anhand vier verschiedener Punktierungsraaster, wobei die größte Punktierungsgeichte der höchsten Faserdichte und die schwächste Punktierung geringer Faserdichte entspricht. Sehr schwach und nicht durchgehend innervierte Gebiete, vor allem in Serie F, sind mit unterbrochenen Strichraaster dargestellt. Gebiete ohne jegliche Punktierung bedeuten nicht innervierte Tectumareale.

Bezeichnungen:

Augen und Tecta tragen gemäß der Protokollführung Zahlenbezeichnungen, bzw. in F Zahlen und Buchstabenbezeichnungen.

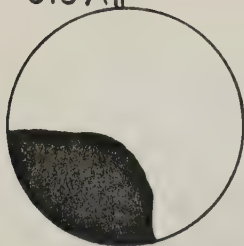
Abkürzungen:

A li und A re bedeuten Auge links bzw. Auge rechts,
Te re und Te li entsprechend Tectum rechts und Tectum links

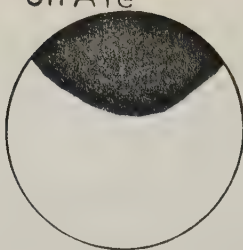
zu Abb.A2, A3, A4

Schematische Darstellung der Ergebnisse der Versuchsserie C
Die Retinaläzionen korrelieren in Größe und Lage mit nicht innervierten Tectumarealen, in Fällen der Abb.A2 und A3.
Keine Übereinstimmung besteht in Fällen der Abb.A4.

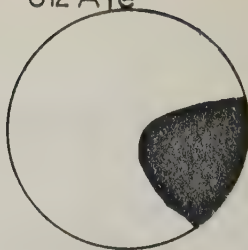
610 Ali



611 A re



612 A re



Te re



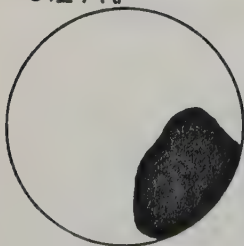
Te li



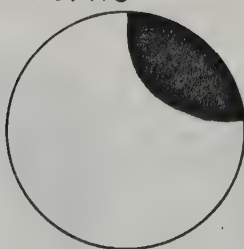
Te li



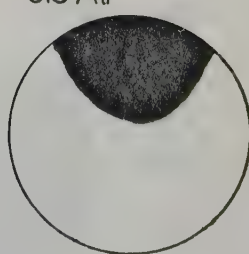
612 Ali



613 A re



615 Ali



Tere



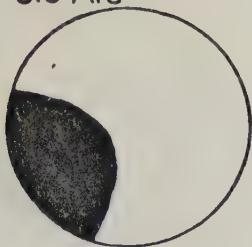
Te li



Tere



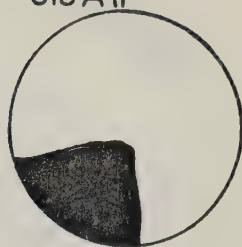
616 Are



617 Are



618 A li



Te li



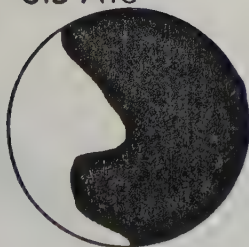
Te li



Te re



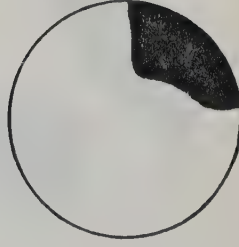
619 Are



620 A li



621 A li



Te li



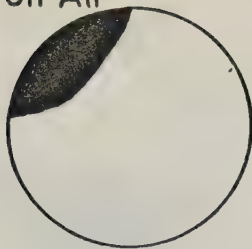
Tere



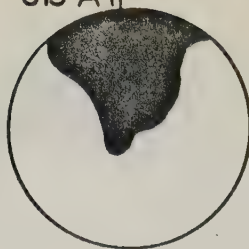
Tere



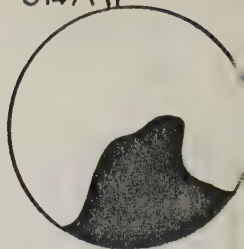
611 Ali



613 Ali



614 Ali



Tere



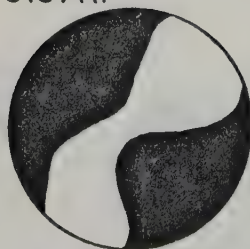
Tere



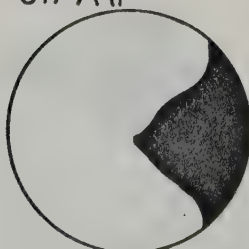
Tere



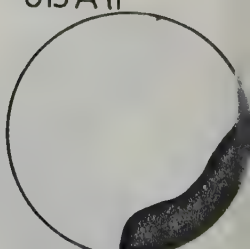
616 Ali



617 Ali



619 Ali



Tere



Tere



Tere



Abb. A4

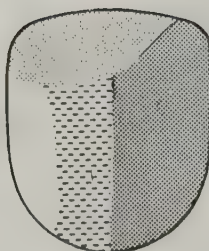
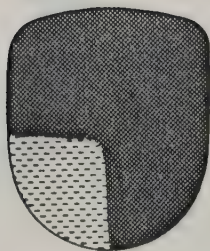
zu Abb.A5

Schematische Darstellung der Ergebnisse der Versuchsserie D
Topologischer Aufbau des regenerierten retino-tectalen
Systems

715



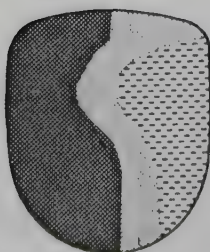
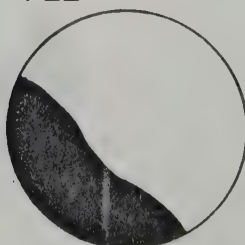
718



720



722



zu Abb.A6 bis A15

Schematische Darstellung der Ergebnisse der Versuchsserie E

Das retino-tectale Projektionssystem nach kombinierter
Retinaläsion und Nervdurchtrennung (vergl.Kap.3.5.)

A6: Tectumeffekte nach großen Läsionen, ventral, temporal
und nasal

A7: Effekte kleiner ventraler Läsionen

A8: Effekte kleiner dorsaler Läsionen

A9: Effekte großer nasaler Läsionen im Vergleich zu
großen temporalen Läsionen

A10: Eintraktige Effekte nach ventro-nasalen und kleinen
dorso-nasalen Läsionen

A11: Ganztraktige Effekte großer und kleiner nasaler
Läsionen

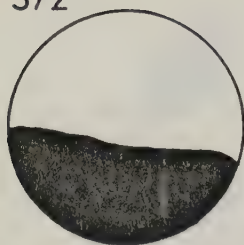
A12: Effekte verschiedener kleiner nasaler Läsionen

A13: Eintraktige Effekte dorso-temporaler Läsionen und
Vergleich zu einem ganztraktigen Effekt nach temporaler
Läsion

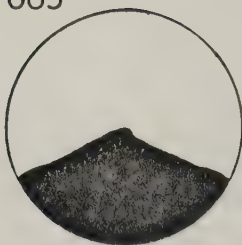
A14: Effekte nach dorso-temporalen, ventro-temporalen und
sehr großen temporalen Läsionen

A15: Tectumeffekte nach einjähriger Überlebenszeit

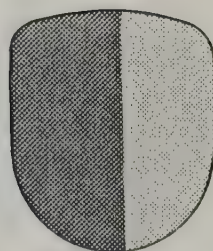
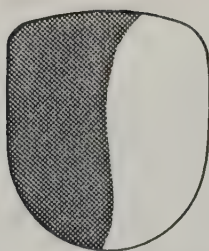
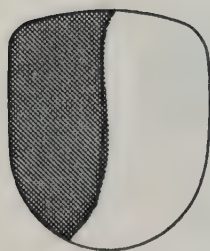
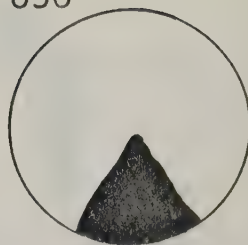
372



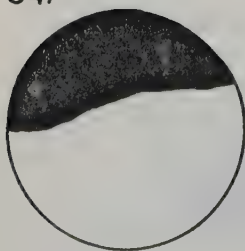
689



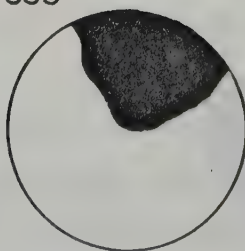
690



347



335



628

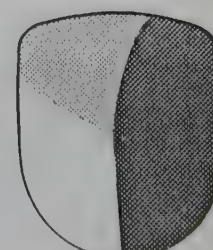
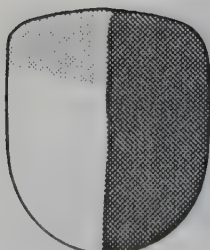
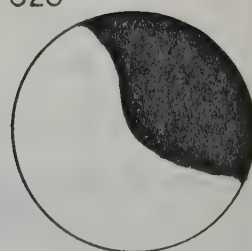
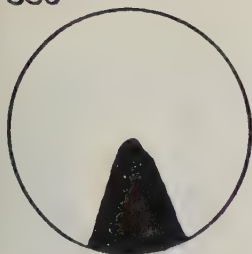
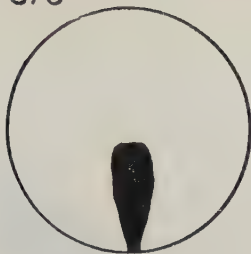


Abb.A6

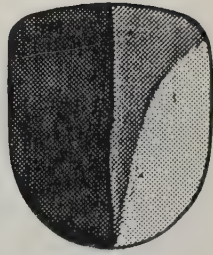
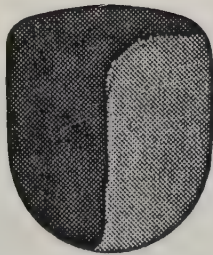
336



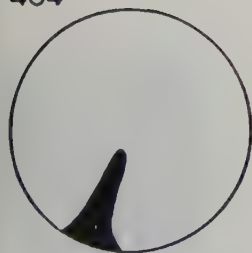
370



632



484



485



634

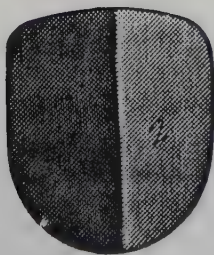
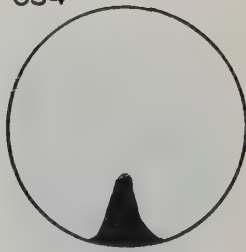
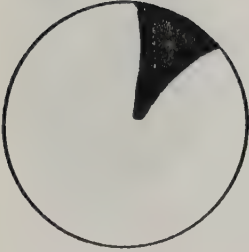


Abb. A 7

620



494



490

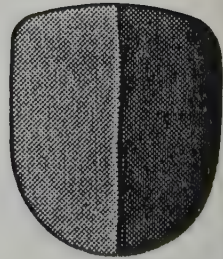
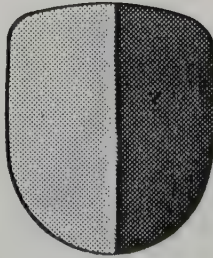
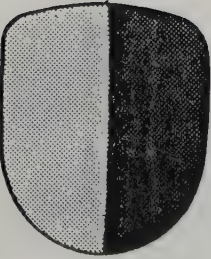
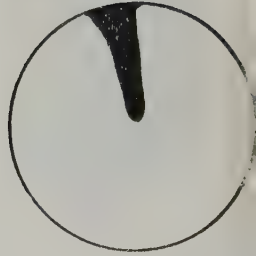
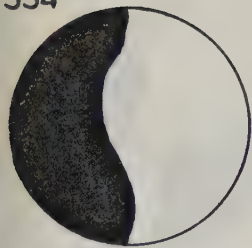


Abb.A8

334



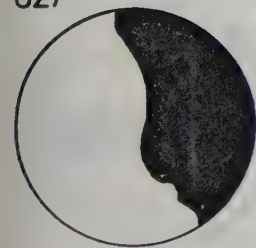
349



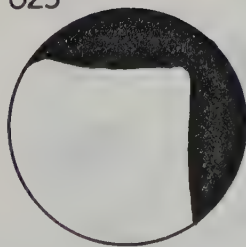
351



627



629



660

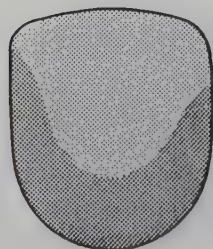
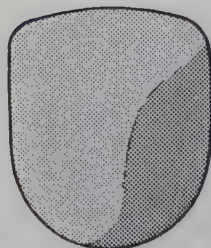
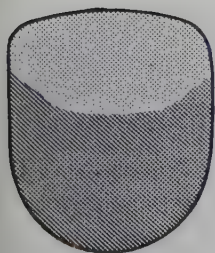
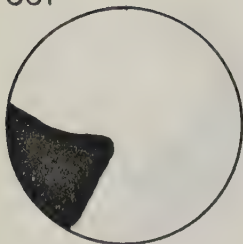
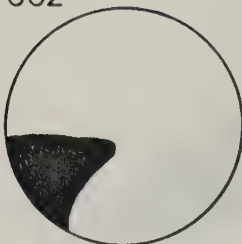


Abb.A9

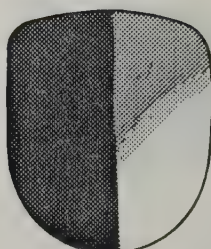
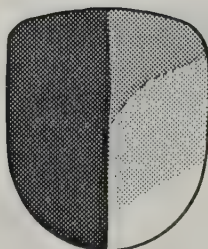
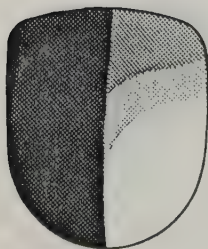
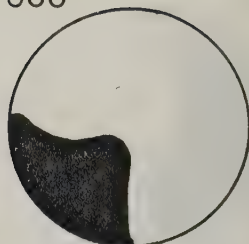
661



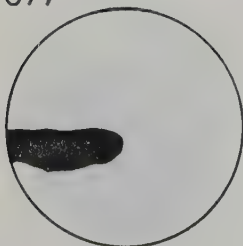
662



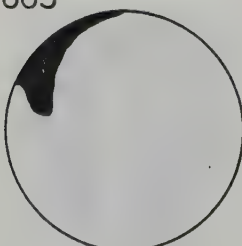
666



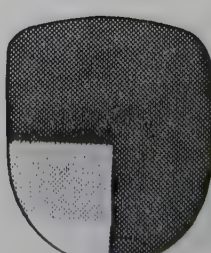
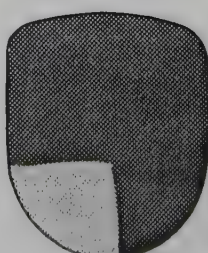
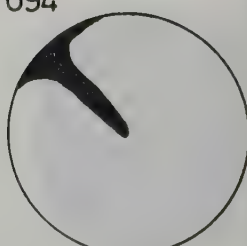
677



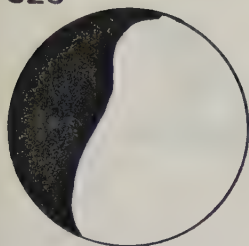
663



694



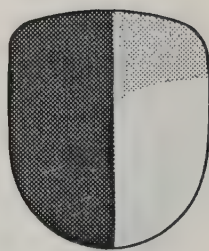
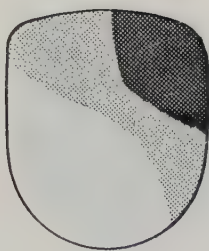
323



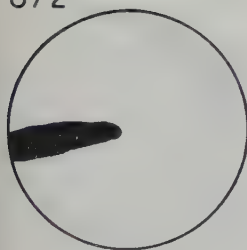
473



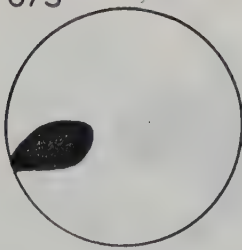
633



672



673



674

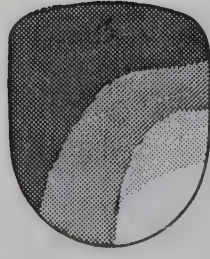
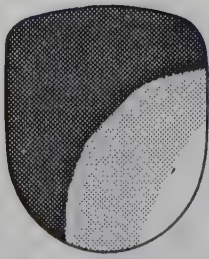
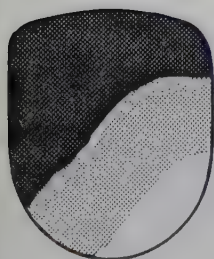
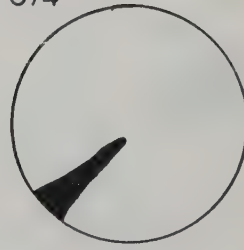
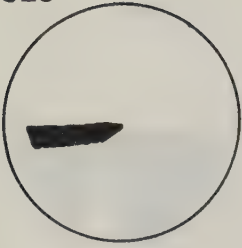


Abb.A11

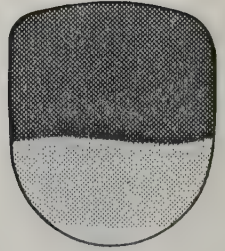
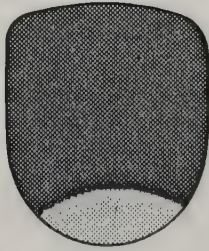
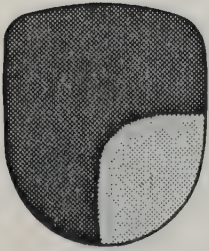
325



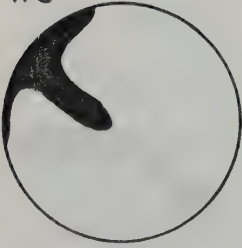
326



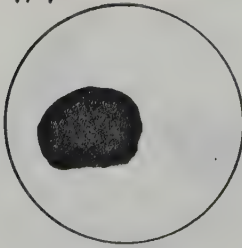
667



475



474



685

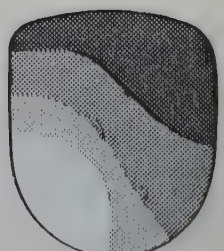
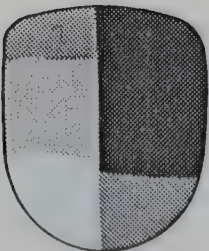
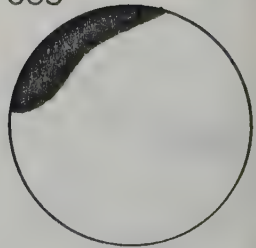
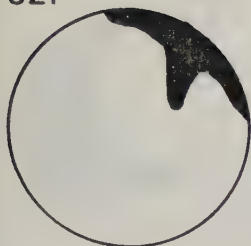
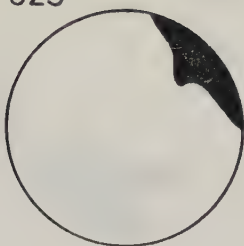


Abb.A 12

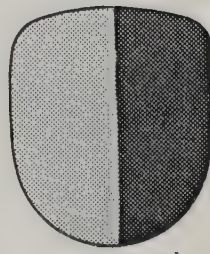
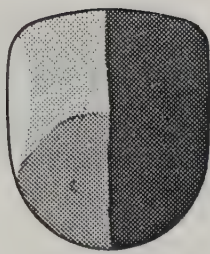
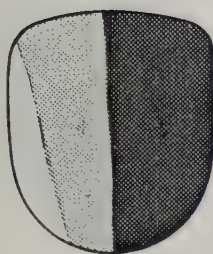
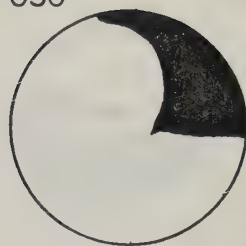
621



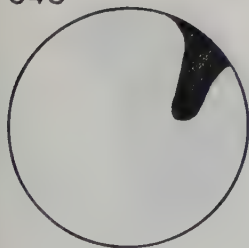
625



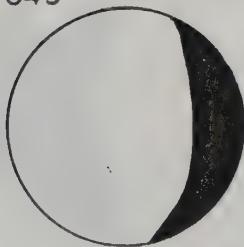
630



645



649



668

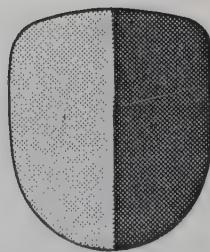
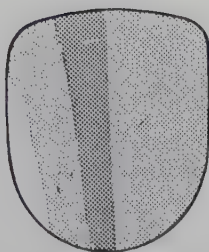
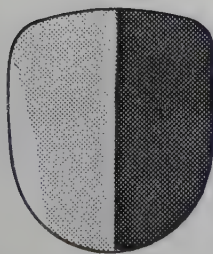
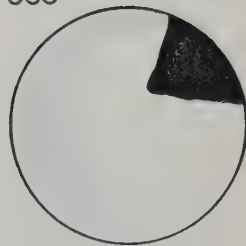
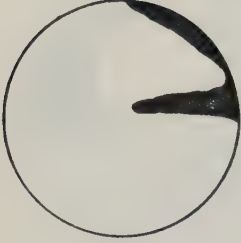


Abb. A 13

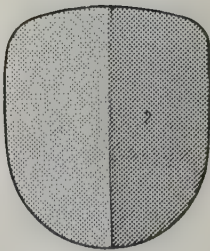
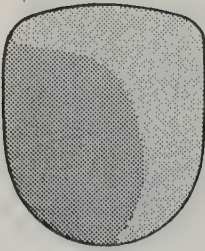
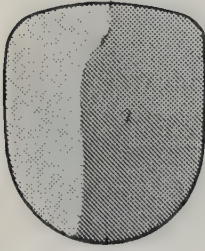
345



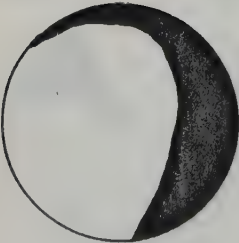
368



320



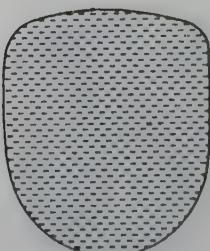
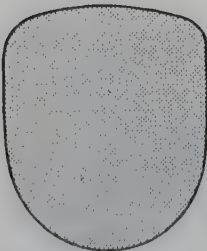
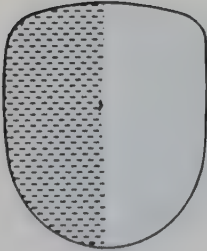
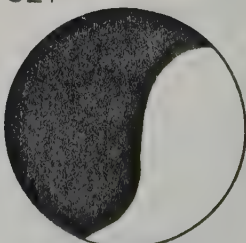
364



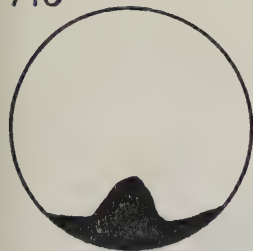
350



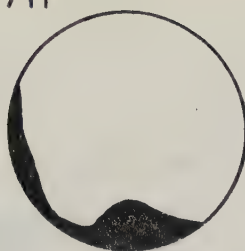
321



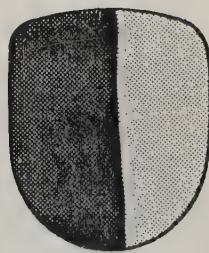
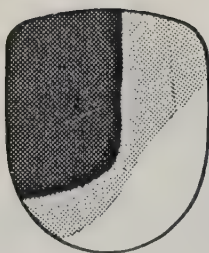
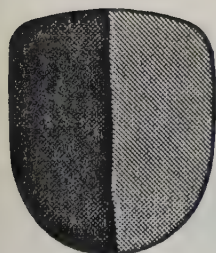
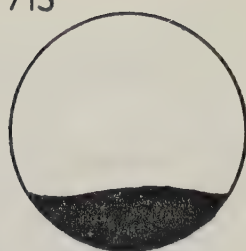
710



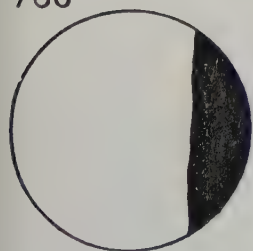
711



713



706



708

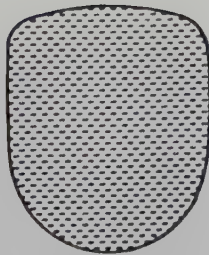
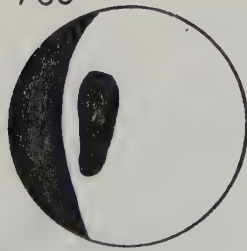


Abb.A 15

zu Abb. A16 bis A18

Schematische Darstellung der Ergebnisse der Versuchsserie F
Topologischer Aufbau des Projektionssystems einer Teilretina
Die Testläsion ist mit einfacher Umgrenzung, die erste
Läsion wie gewohnt dargestellt. Gemeinsame Läsionsbereiche
in Teilserie LL sind schraffiert.

A16: Teilserie L+L

Die Testläsion ist getrennt von der ersten Läsion

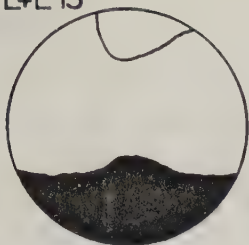
A17: Teilserie LL

Die Testläsion grenzt an die erste, lang zurückliegende
Läsion

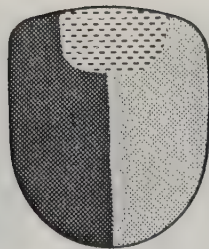
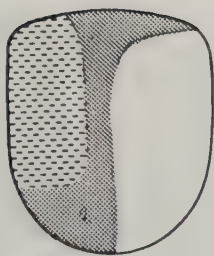
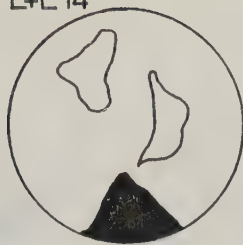
A18: Teilserie LL

Retinaläsionen und Tectumeffekte stehen in nicht
eindeutiger Korrelation

L+L 13



L+L 14



L+L 17



L+L 15

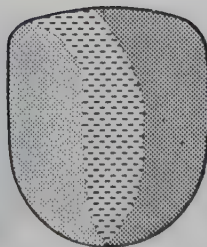
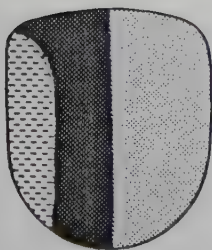
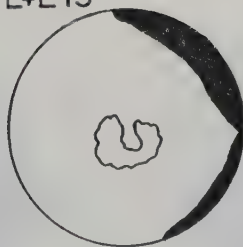
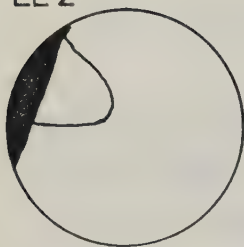
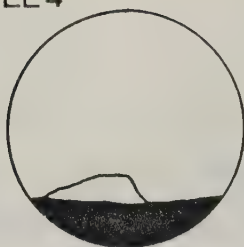


Abb. A 16

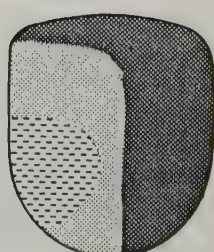
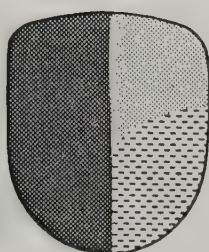
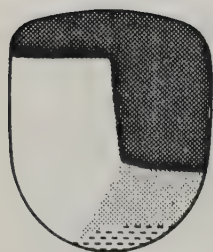
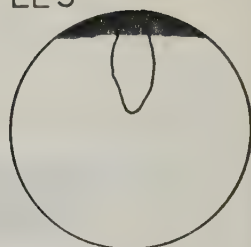
LL 2



LL 4



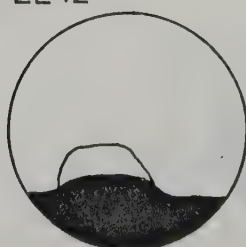
LL 5



LL 6



LL 12



L+L 18

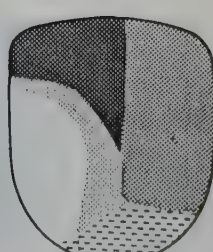
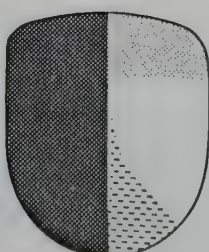
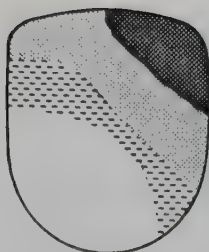
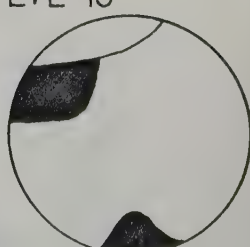
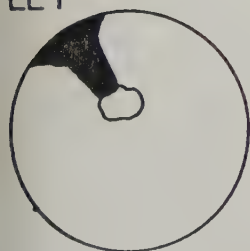
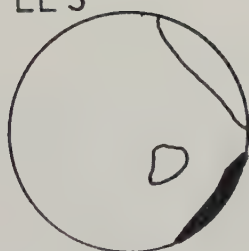


Abb. A17

LL 1



LL 3



LL 10

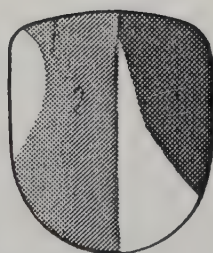
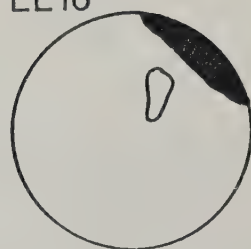


Abb.A 18

zu Abb.A19 bis A22

Darstellung der Faserverteilung im Tectum in
Serienschnittschablonen

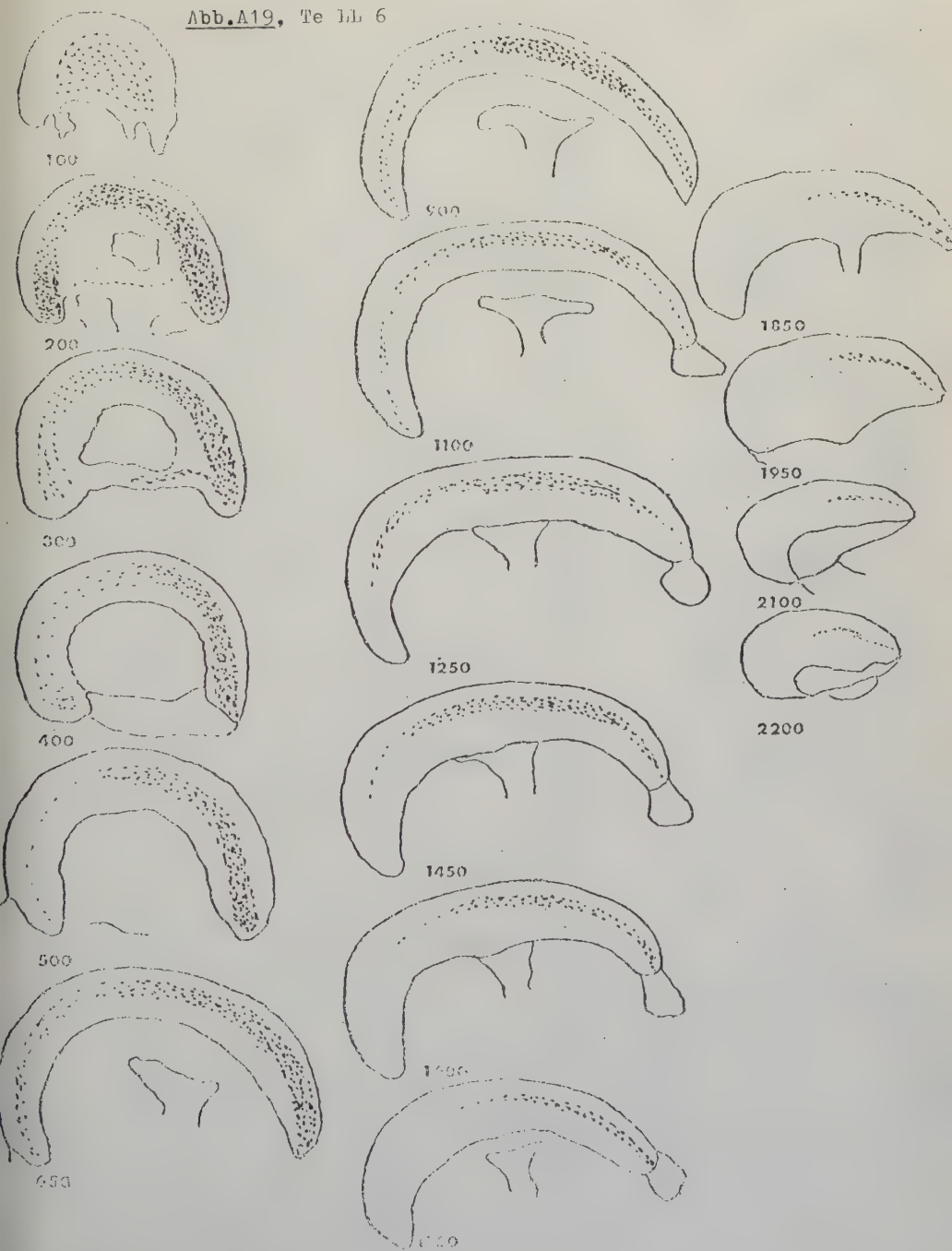
Die Punktierung spiegelt die Silberkorndichten der
Serienschnittautoradiogramme wider.

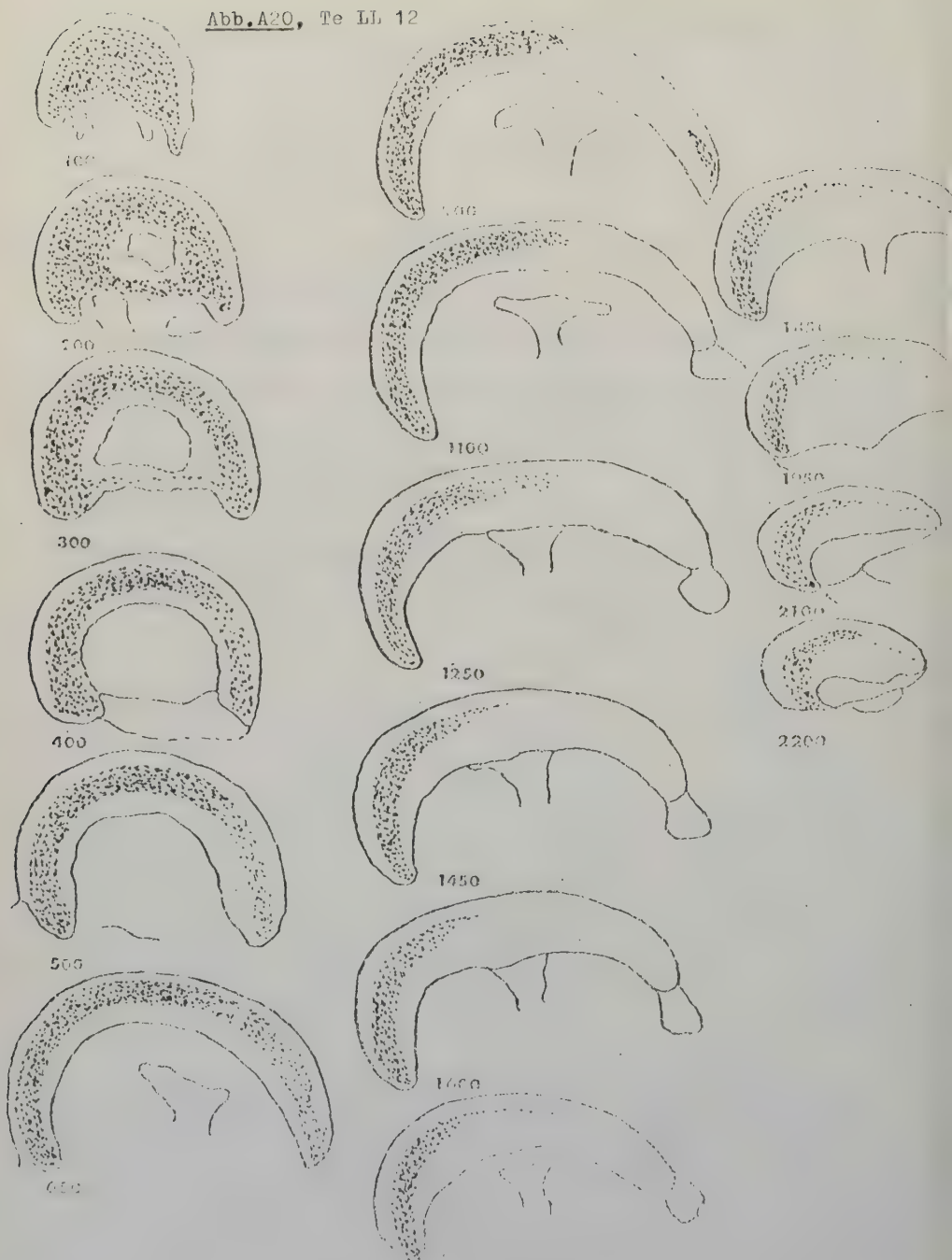
Jede Einzelzeichnung stellt einen Querschnitt dar, mit der
anhand der Punktierung skizzierten Faserdichte.

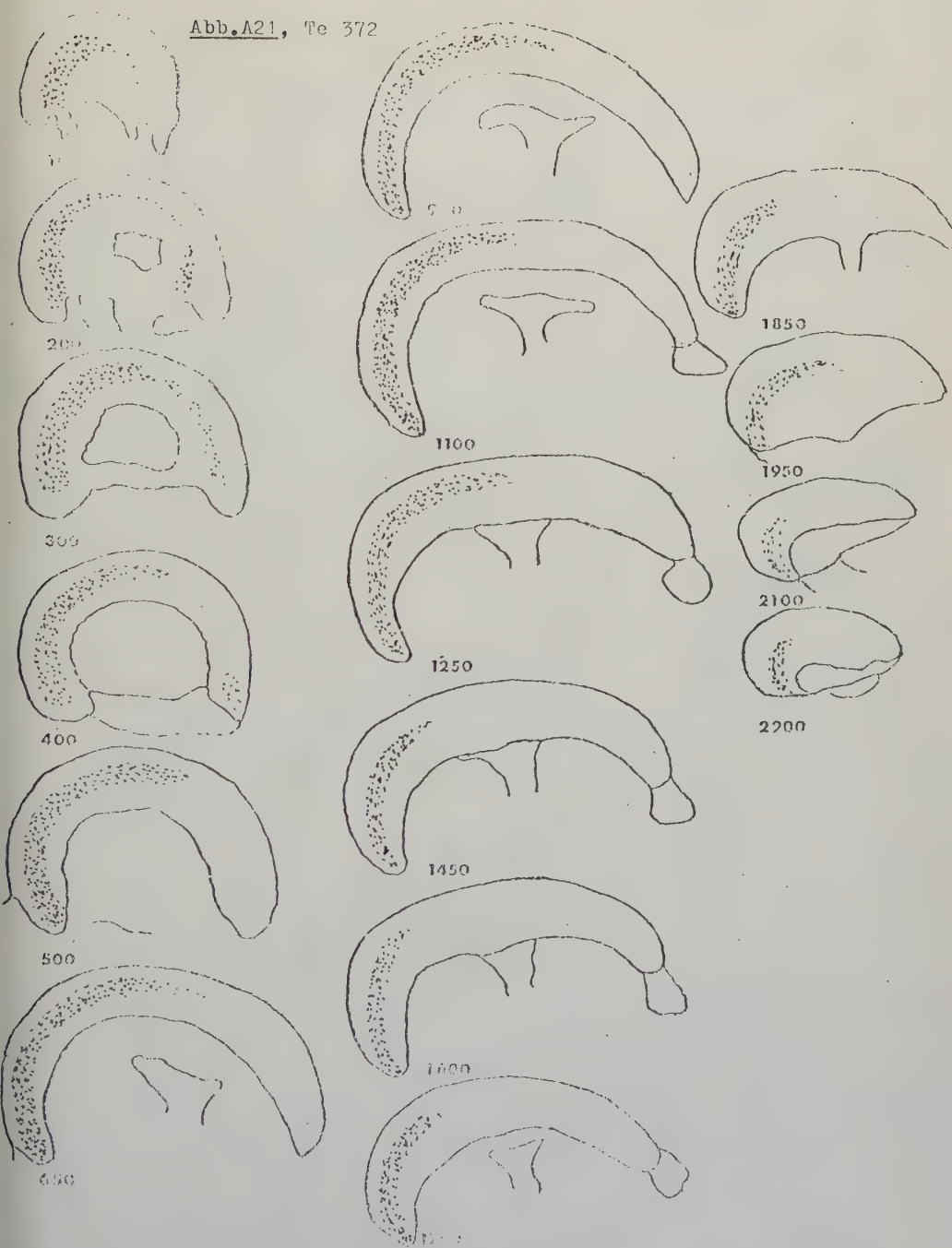
Die Zahlenangaben weisen auf die Ebene der Schnittführung
in rostro-caudaler Richtung hin.

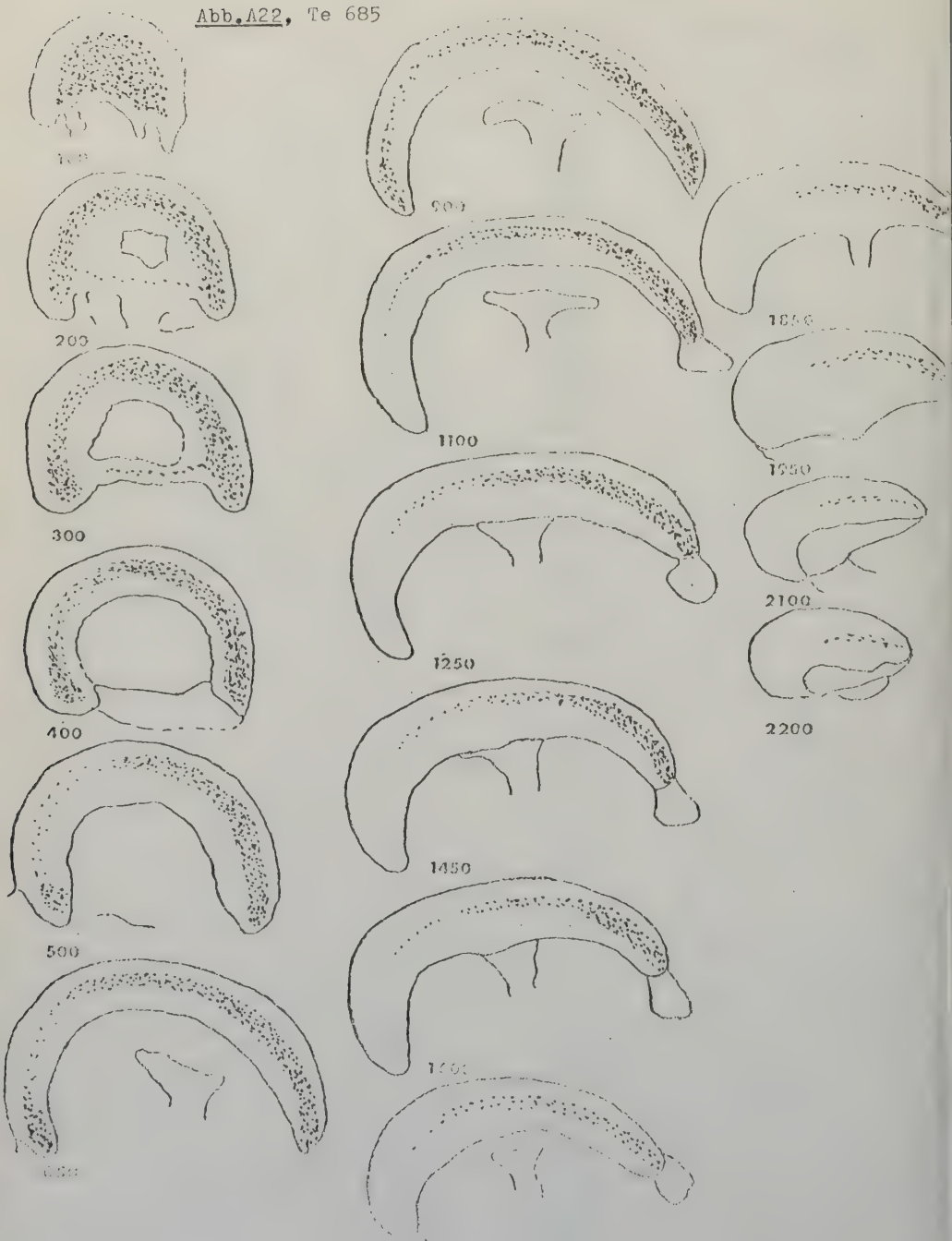
Als Beispiele Tecta LL 6 und LL 12 in Abb.A19 und A20
(Serie F) und von Serie E Abb.A21, A22

Abb.A19, Te 11. 6









Herrn Prof. Dr. Campos-Ortega danke ich für die Überlassung des Themas und für wertvolle Anregungen und Diskussionen, und für die Möglichkeit, in seinem Labor diese Arbeit durchführen zu können.

Mein Dank gilt den Mitgliedern des Labors, für nützliche Hinweise, Kritik und technische Hilfe, vor allem A. Hofbauer für seine immerwährende Diskussionsbereitschaft.

Herzlichen Dank H. Ernst, die mit unermüdlichem Einsatz zur maschinenschriftlichen Fassung der Arbeit verhalf.

Allen, die mich während der Zeit der Dissertation unterstützten, möchte ich meinen besonderen Dank aussprechen.

LEBENS LAUF

- 14.8.1950 geboren in Essen-Werden
Vater: Alfons Stürmer, Bundesbahnamtmann
Mutter: Elsbeth Stürmer, geb. Steinhagen
- 1956 - 1960 Volksschule in Essen-Heidhausen
- 1960 - 1969 Gymnasium in Essen-Werden (Neusprachlicher
Zweig)
- 1969 - 1975 Studium der Biologie in Freiburg, Münster
und Salzburg
- April 1971 Vordiplom Biologie in Freiburg
- August 1974 mündliche Diplom-Hauptprüfung in den
Fächern Zoologie, Zellbiologie, Genetik
und Psychologie
Diplomarbeit 1974/75 bei Prof.Dr.Campos-Ortége
'Untersuchungen zur Spezifität von Nerven-
verbindungen beim Goldfisch (Carassius
auratus)'
- seit 1975 Arbeit an der Dissertation

